Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

"Vergleich der Behandlung von Frühgeburtsbestrebungen mit Diazepam oder Fenoterol, untersucht anhand der geburtshilflichen Unterlagen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen in den Jahren 1966-1976"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Frauke Matzek
aus Plochingen

1983

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

"Vergleich der Behandlung von Frühgeburtsbestrebungen mit Diazepam oder Fenoterol, untersucht anhand der geburtshilflichen Unterlagen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen in den Jahren 1966-1976"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Frauke Matzek
aus Plochingen
1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kunz

2. Berichterstatter: Professor Dr. V.M. Roemer

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	Einleitung	1
2	Material und Methode	3
3	Ergebnisse in den Gesamtkollektiven	4
3.1	Anamnestische Daten	4
3.1.1	Altersstruktur	4
3.1.2	Paritätsverteilung	4
3.1.3	Aborte und Frühgeburten in der Anamnese	5
3.2	Bisheriger Verlauf der jetzigen Schwangerschaft	6
3.2.1	Vorheriger stationärer Aufenthalt	6
3.2.2	Vaginale Blutung	7
3.2.3	Sonstige Komplikationen	7
3.3	Aufnahmebefund	8
3.3.1	Gestationsdauer bei Aufnahme	8
3.3.2	Symptome bei Aufnahme	9
3.3.3	Befund der vaginalen Tastuntersuchung	10
3.4.	Therapie	11
3.4.1	Daten zur Partusistentokolyse	11
3.4.2	Therapiedauer	12
3.4.3	Befund der letzten vaginalen Tastuntersuchung	12
3.4.4	Blasensprungzeitpunkt	14
3.4.5	Komplikationen unter der Therapie	14
3.4.5.1	Intrauteriner Fruchttod	14
3.4.5.2	Harnwegsinfektion	14
3.4.6	Geburtsaufschub	15
3.4.7	Gründe für das Absetzen der Therapie	16
3.5	Geburt	18
3.5.1	Gestationsdauer	18
3.5.2	Geburtsverlauf	18
3.5.3	Plazentabefunde	19
3.5.3.1	Plazentainfarkte	19
3.5.3.2	Inzidenz der Plazenta praevia und der vorzeitigen Plazentalösung	20

Seite

3.6 Fetal Outcome 21
3.6.1 Geschlechtsverhältnis 21
3.6.2 Geburtsgewicht 22
3.6.3 Gewichtsperzentile 23
3.6.4 Apgar-Werte der Lebendgeborenen in Abhängigkeit vom Gewicht 23
3.6.5 Mortalitätsrate 24
3.6.6 Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter 25
3.6.7 Mortalität in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht 26
3.6.8 Ateminsuffizienz 27
3.6.9 Zwillingsgeburten 27

4 Verlauf der Therapie im Einzelnen 28

4.1 Beschreibung der Untergruppen 28

4.2 Verlaufsbeschreibung anhand einzelner Symptome 29
4.2.1 Entwicklung der Muttermundweite und des Portiobefundes 29
4.2.2 Verlauf einer vaginalen Blutung unter der Therapie 32
4.2.3 Verlauf der Wehentätigkeit unter der Therapie 34

4.3 Ergebnisse der Therapie 37
4.3.1 Erzielter Geburtsaufschub 37
4.3.2 Gründe für das Absetzen der Therapie 38

5 Vorzeitiger Blasensprung und Tokolyse 40

5.1 Beschreibung der Unterkollektive 41

5.2 Latenzzeit und Fieberinzidenz 42

5.3 Inzidenz des Amnioninfektionssyndroms 43

5.4 Ateminsuffizienz 44

5.5 Perinatale Mortalität 45

6 Bewertung der Ergebnisse 47

7 Zusammenfassung 50

Literaturverzeichnis 52

1 EINLEITUNG

Die Behandlung von Abort- und Frühgeburtsbestrebungen stellt in der Geburtshilfe ein besonderes Problem dar, weil eine hohe Frühgeburtenfrequenz die Statistiken der perinatalen Mortalität erheblich belastet.

Vor Einführung der medikamentösen Wehenhemmung mit Betamimetika versuchte man, sich mit Opiaten, Benzodiazepinen, Phenothiazinen, Inhalationsnarkotika und auch mit Äthanol zu behelfen (25). Diese Substanzen erwiesen sich aber auf die Dauer als unwirksam.

Am brauchbarsten schien das Diazepam und seine Derivate zu sein, zahlreiche Untersuchungen beschäftigten sich mit den Effekten dieser Substanz auf den Uterus. So konnten Landesman u. Wilson (31), Cavanagh u.Mitarb. (9) und Hüter u. Vorherr (27) zwar in vitro oder im Tierversuch einen guten relaxierenden Effekt des Diazepams auf den Uterus feststellen; Hüter u. Fischer-Brooks (26) weisen aber darauf hin, daß, selbst wenn die zentrale Wirkung nicht berücksichtigt werde, die Dosierung von Diazepam für eine wirksame Tokolyse und Relaxation unter Berücksichtigung der Bilanzierungen und Blutspiegelbestimmungen im für Menschen bereits toxischen Bereich läge.

Wenn auch Bolesch (6) zufriedenstellende Erfolgsquoten bei der Behandlung von Abort- und Frühgeburtsbestrebungen mit Diazepam erzielen konnte, so glauben weder Baumgarten (1) noch Mosler u. Schwalm (38), daß mit dieser Substanz wirklich klinische Erfolge erzielt werden könnten.

Als Hauptwirkung des Diazepams bei der Therapie von Abort- und Frühgeburtsbestrebungen ist der günstige psychosedative Effekt zu nennen (20).

Das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war es, anhand einer großen Fallzahl die Vorteile, welche man sich

von der medikamentösen Wehenhemmung mit beta-adrenergischen Substanzen seit deren Einführung versprochen hatte, im Vergleich zu einer mit Diazepam und Bettruhe behandelten Kontrollgruppe zu überprüfen.

Besondere Beachtung fand neben anamnestischen Daten und Angaben über Geburt und kindliches Befinden der Verlauf der Therapie. Weiterhin wurde der Versuch einer abschließenden Bewertung des Therapieerfolgs unternommen. In die Untersuchung mit einbezogen wurde auch die Problematik der tokolytischen Behandlung von Frühgeburtsbestrebungen und vorzeitigem Blasensprung.

2 MATERIAL UND METHODE

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden die Jahrgänge 1967-1976, (letzterer unvollständig), der geburtshilflichen Unterlagen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ausgewertet.

Anhand eines Fragebogens wurden die Daten aller Patientinnen, die einer schwangerschaftserhaltenden Therapie zugeführt worden sind, erfasst.

In den Jahren 1967-1970 wurde eine derartige Behandlung mit Valium® (Diazepam) und Bettruhe durchgeführt.

Seit dem Jahre 1971 wurde in der Frauenklinik Tübingen tokolytisch mit dem Betamimetikum Partusisten® (Fenoterol) behandelt.

Insgesamt konnten 965 Fälle in die Untersuchung einbezogen werden; in 508 Fällen wurde mit Partusisten behandelt (im Folgenden als Partusistenkollektiv bezeichnet), in 457 Fällen erfolgte die Behandlung mit Valium und Bettruhe (im Folgenden als Valiumkollektiv bezeichnet).

Hinzuzufügen ist noch, daß im Partusistenkollektiv zum Zwecke der Sedierung auch Valium verabreicht worden ist.

Hauptkriterium für die Datenerfassung war ohne weitere Differenzierung die schwangerschaftserhaltende Therapie. So wurden sämtliche Fälle mit Abort- oder Frühgeburtsbestrebungen miteinbezogen, aber auch z.B. Fälle, in denen prophylaktisch nach einer Cerklageoperation tokolysiert worden war.

Die vorgestellte Problematik wurde nun anhand der beiden beschriebenen Kollektive vergleichend untersucht.

Statistische Signifikanzen wurden mit dem Chi^2 -Test berechnet.

3 ERGEBNISSE IN DEN GESAMTKOLLEKTIVEN

3.1 ANAMNESTISCHE DATEN

3.1.1 Altersstruktur

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Altersstruktur der Patientinnen in beiden Kollektiven.

	Altersklassen in Jahren					
	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	≥ 41
Partusisten-kollektiv	61 12,0%	157 30,9%	142 28,0%	91 17,9%	47 9,2%	10 2,0%
Valium-kollektiv	44 9,6%	100 21,9%	161 35,2%	96 21,0%	47 10,3%	9 2,0%

Tabelle 1 : Altersstruktur

Im Partusistenkollektiv ist eine leichte Verschiebung in Richtung jüngerer Altersklassen zu verzeichnen; es lagen jedoch in beiden Kollektiven mehr als die Hälfte aller Patientinnen in der Altersklasse zwischen 21 und 30 Jahren.

Der Anteil der Patientinnen, welche ein Alter von weniger als 21 Jahren und mehr als 35 Jahren hatten, ist in beiden Kollektiven mit ca. jeweils 10 % relativ hoch. Bayer u.Mitarb. (3) halten ein sehr niedriges oder hohes Alter der Graviden u.a. für einen prädisponierenden Faktor für eine Frühgeburt.

3.1.2 Paritätsverteilung

In Tabelle 2 wird die Paritätsverteilung der Patientinnen beider Kollektive dargestellt.

	I-parae	II-parae	III-parae	IV-parae	≥ V-parae
Partusisten-kollektiv	243 47,8 %	166 32,7 %	54 10,6 %	25 4,9 %	20 4,0 %
Valium-kollektiv	162 35,4 %	160 35,0 %	78 17,1 %	33 7,2 %	24 5,3 %

Tabelle 2 : Paritätsverteilung

Im Partusistenkollektiv fällt der hohe Anteil an Erstgebärenden auf, was auch Hübschen (23) in seiner Untersuchung vorfand. Im Valiumkollektiv ist dagegen ein fast gleich hoher Anteil an Erst- und Zweitgebärenden zu verzeichnen. In diesem Kollektiv sind knapp 30 % der Patientinnen III-parae und mehr; dies deckt sich wiederum mit den Aussagen von Bayer u.Mitarb. (3), welche eine hohe Parität für eine Disposition für Frühgeburtsbestrebungen halten.

3.1.3 Aborte und Frühgeburten in der Anamnese

Von besonderer Wichtigkeit ist auch die Frage nach dem Verlauf vorangegangener Graviditäten.

Die Tabellen 3 und 4 geben Aufschluß über die Abort- und Frühgeburtenhäufigkeit.

	1 Abort	2 Aborte	≥ 3 Aborte	Summe
Partusisten-kollektiv	112 (22%)	31 (6,0%)	17 (3,4%)	160 (31,4%)
Valium-kollektiv	73 (16%)	28 (6,1%)	20 (4,4%)	121 (26,5%)

Tabelle 3 : Anzahl der Aborte in der Anamnese

	1 Fgb.	2 Fgb.	≥ 3 Fgb.	Summe
Partusisten-kollektiv	52 (10,2%)	5 (1,0%)	6 (1,2%)	63 (12,4%)
Valium-kollektiv	63 (13,8%)	11 (2,4%)	2 (0,4%)	76 (16,6%)

Tabelle 4 : Anzahl der Frühgeburten in der Anamnese

Auffallend ist hier der hohe Anteil an vorangegangenen Aborten in beiden Kollektiven. So hatten insgesamt 31,4 % der Patientinnen des Partusistenkollektives und 26,5 % der Patientinnen des Valiumkollektives einen oder mehrere Aborte in der Anamnese. Auch die Anzahl der vorangegangenen Frühgeburten muß mit 12,4 % im Partusisten- und 16,6 % im Valiumkollektiv als relativ hoch angesehen werden.

So fanden auch Wilkerson u.Mitarb. (55) eine erhöhte Inzidenz vorangegangener Aborte bei Patientinnen mit Abort- bzw. Frühgeburtsbestrebungen, ebenso fanden Bayer u.Mitarb. (3) und Hübschen (23) in ihren Untersuchungen einen hohen Anteil an Patientinnen mit geburtshilflich belasteten Anamnesen. Klöck u.Mitarb. (29) berichten, daß 35,4 % der von ihnen behandelten Patientinnen mit Frühgeburtsbestrebungen einen Abort in der Anamnese gehabt hatten.

3.2 BISHERIGER VERLAUF DER JETZIGEN SCHWANGERSCHAFT

3.2.1 Vorheriger stationärer Aufenthalt

Tabelle 5 zeigt, daß 25,4 % der Patientinnen der Partusistengruppe und 17,3 % der Patientinnen des Valiumkollektivs während der jetzigen Gravidität schon mindestens einmal stationär behandelt werden mußten.

	Stationäre Behandlung insgesamt	wegen Zervixinsuffizienz	Frühgeburtsbestrebungen
Partusistenkollektiv	129 (25,4%)	55 (10,8%)	61 (12,0%)
Valiumkollektiv	79 (17,3%)	26 (5,7%)	36 (7,9%)

Tabelle 5 : Vorheriger stationärer Aufenthalt im Verlauf der jetzigen Gravidität

Im Partusistenkollektiv wurden 10,8 % der Patientinnen wegen einer Zervixinsuffizienz behandelt, 12 % wurden wegen Abort- oder Frühgeburtsbestrebungen stationär aufgenommen.

Im Valiumkollektiv wurden dementsprechend 5,7 % der Patientinnen mit Zervixinsuffizienz und 7,9 % mit Abort- oder Frühgeburtsbestrebungen behandelt.

In den übrigen Fällen erfolgte die stationäre Aufnahme wegen einer vaginalen Blutung oder sonstigen Komplikationen.

Auch Hübschen (23) fand in seiner Untersuchung einen hohen Anteil an Patientinnen mit einem von Zervixinsuffizienz oder Abortbestrebungen beeinträchtigten Verlauf der jetzigen Schwangerschaft.

3.2.2 Vaginale Blutung

Der Anteil der Patientinnen, die während der jetzigen Schwangerschaft schon mindestens einmal eine vaginale Blutung gehabt hatten, ist in beiden Kollektiven hoch.

Es handelt sich um 142 Patientinnen (28%) des Partusistenkollektives und um 152 Patientinnen (33,3%) des Valiumkollektives. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Beobachtungen von Hilfrich u. Neeb (21) sowie von Thompson u. Lein (50), welche eine gesteigerte Frühgeburtenfreqenz nach Abortblutungen bzw. Blutungen in den ersten drei Monaten der Gravidität fanden. Auch Wilkerson u.Mitarb. (55) berichten von einer höheren Frühgeburteninzidenz nach erfolgreich behandelten Abortbestrebungen.

3.2.3 Sonstige Komplikationen

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Inzidenz von EPH-Gestose, Diabetes und Rh-Inkompatibilität.

Es zeigen sich hierbei keine auffallenden Unterschiede zwischen beiden Kollektiven.

	Partusistenkollektiv	Valiumkollektiv
Diabetes	5 (1,0 %)	3 (0,7 %)
Ödeme	100 (19,7 %)	81 (17,7 %)
Proteinurie	13 (2,6 %)	5 (1,1 %)
Hypertonie	19 (3,7 %)	9 (2,0 %)
Rh-Inkompatibilität	11 (2,2 %)	4 (0,9 %)

Tabelle 6 : Sonstige Komplikationen

3.3 AUFNAHMEBEFUND

3.3.1 Gestationsdauer bei Aufnahme

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Verteilung der Gestationsdauer, mit der die Patientinnen beider Kollektive zur Aufnahme kamen. Hier und in den folgenden Tabellen bedeutet eine Gestationsdauer von z.B. 28 Wochen, daß eine Tragzeit von mindestens 27 Wochen und einem Tag und höchstens 28 vollständigen Wochen erreicht worden war.

	Partusistenkollektiv	Valiumkollektiv
bis 16. Wo.	7 (1,4 %)	13 (2,8 %)
17. - 28. Wo.	96 (18,9 %)	101 (22,1 %)
29. - 32. Wo.	131 (25,8 %)	108 (23,6 %)
33, - 37. Wo.	261 (51,4 %)	216 (47,3 %)
über 37 Wo.	13 (2,5 %)	19 (4,2 %)

Tabelle 7 : Gestationsdauer bei Aufnahme in Wochen

Nach Martius (33) läßt sich der Abort in einen Frühabort (bis 16. Woche) und einen Spätabort (17. - 28. Woche) unterscheiden. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß im Valiumkollektiv ein höherer Anteil an Patientinnen mit drohendem Früh- und Spätabort zur Aufnahme kam als im Partusistenkollektiv. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Ungefähr ein Viertel der Patientinnen jedes Kollektivs hatte bei der Klinikaufnahme eine Gestationsdauer von 29 - 32 Wochen erreicht und die Mehrzahl der Patientinnen kam mit einer Gestationsdauer von 33 - 37 Wochen zur Aufnahme. Auch hier fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven.

Die Frage, ob und inwieweit der drohende Abort tokolytisch behandelt werden sollte, beantworten Jung u.Mitarb. (28) positiv. Sie empfehlen die Tokolyse als Therapie bei drohender Fehlgeburt , da sie keine gesteigerte Rate an feta-

len Mißbildungen nach einer Partusistenbehandlung in der Frühschwangerschaft feststellen konnten. Reiffenstuhl u. Staudach (41) tokolysieren dagegen nur in Ausnahmefällen vor der 28. Woche. Ruppin u.Mitarb. (46) fanden keine signifikante Erhöhung der lebend geborenen Kinder aus abortgefährdeten und tokolytisch behandelten Graviditäten.

3.3.2 Symptome bei Aufnahme

Tabelle 8 zeigt eine Aufstellung der Symptome, die bei Klinikaufnahme festgestellt worden sind.

Die Diagnose Frühgeburtsbestrebung wurde gestellt, wenn bei Klinikaufnahme mindestens ein Blasensprung und/oder Wehen vorlagen, aber nicht in Fällen mit Zervixinsuffizienz oder vaginaler Blutung allein.

	Partusistenkollektiv	Valiumkollektiv
Zervixinsuffizienz	52 (10,2 %)	38 (8,3 %)
Blutung	68 (13,4 %)	141 (30,9 %)
Wehen	434 (85,4 %)	231 (50,5 %)
Blasensprung	96 (18,9 %)	124 (27,3 %)
Frühgeburtsbestrebungen	465 (91,5 %)	336 (73,5 %)

Tabelle 8 : Symptome bei Aufnahme

Auffallend ist, daß im Valiumkollektiv ein wesentlich höherer Prozentsatz (30,9 %) der Patientinnen mit einer vaginalen Blutung zur Aufnahme kam, im Partusistenkollektiv lag nur bei 13,4 % der Patientinnen eine vaginale Blutung vor. In diesem Kollektiv war dagegen die Häufigkeit von Wehen größer, dementsprechend wurden auch häufiger Frühgeburtsbestrebungen diagnostiziert.

Ein Blasensprung wurde bei 18,9 % der Patientinnen des Partusisten- und bei 27,3 % der Patientinnen des Valiumkollektivs festgestellt.

Die Unterschiede, die hinsichtlich der Symptome vaginale Blutung, Wehen und Blasensprung vorgefunden wurden, sind statistisch signifikant.

Eskes (13) ist der Meinung, daß eine vaginale Blutung eine Kontraindikation zur Tokolyse mit Betamimetika darstellt.

Wiest u. Weidinger (54) sehen im Blasensprung den limitierenden Faktor für einen Tokolyseerfolg; gute Voraussetzungen für eine Senkung der Frühgeburtenrate sind ihrer Meinung nach nur gegeben, wenn bei Aufnahme der Patientinnen zur tokolytischen Behandlung kein Blasensprung vorliegt.

Bayer u.Mitarb. (3) halten dagegen die Tokolyse auch bei gesprungener Blase noch für sinnvoll.

3.3.3 Befund der vaginalen Tastuntersuchung

Tabelle 9 und 10 stellen die Befunde der vaginalen Tastuntersuchung, soweit diese erhoben worden sind, dar.

	0 - 1 cm	2 - 3 cm	> 3 cm	Ø Untersuch.
Partusisten-kollektiv	335(77,7%)	81(18,8%)	15(3,5%)	77
Valium-kollektiv	271(76,3%)	72(20,3%)	12(3,4%)	102

Tabelle 9 : Muttermundsgröße in cm bei Aufnahme

	P. steht	P.verkürzt	P.verstrichen	Ø Unters.
Partusisten-kollektiv	153(36,9%)	180(43,4%)	82(19,7%)	93
Valium-kollektiv	142(46,0%)	103(33,3%)	64(20,7%)	148

Tabelle 10 : Portiobefunde bei Aufnahme

Die Zahl der Patientinnen mit einer Muttermundsgröße von mehr als 3 cm ist in beiden Gruppen relativ niedrig, dagegen ist die Rate an Patientinnen mit verstrichener Portio in beiden Gruppen mit jeweils ca. 20 % der untersuchten Fälle hoch.

Zahlreiche Autoren (25,36,43,47,52) versprechen sich wenig Erfolg von einer Tokolyse bei einem Vaginalbefund, der ein schon fortgeschrittenes Geburtsstadium (Portio verkürzt oder verstrichen, MM ≥ 3 cm) anzeigt. Hübschen (23) und Bayer u.Mitarb. (3) halten dagegen eine Tokolyse in diesem fortgeschrittenen Stadium unter Umständen noch für sinnvoll.

3.4 THERAPIE

3.4.1 Daten zur Partusistentokolyse

Die Partusistentokolyse wurde in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit einer Infusionstherapie begonnen und bei entsprechendem Erfolg mit oraler Medikation fortgesetzt.

500 Patientinnen wurden während der jetzigen Gravidität das erste Mal tokolytisch behandelt, 7 Patientinnen hatten schon eine Tokolyse und 1 Patientin zwei Tokolysen hinter sich.

Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die Infusionsdauer.

bis 1 Wo	1-2 Wo	2-3 Wo	3-4 Wo	4-5 Wo	> 5 Wo	Ø Infu.
389(76,6%)	56(11%)	22(4,3%)	15(3%)	4(0,8%)	13(2,5%)	9(1,8%)

Tabelle 11 : Infusionsdauer der Partusistentokolyse in Wochen

Die maximale Infusionsdauer betrug in einem Fall 79 Tage. Die Infusionstherapie mußte erneut wieder aufgenommen werden in 77 Fällen (15,2 %) einmal, in 8 Fällen (1,6 %) zweimal, in 5 Fällen (1 %) dreimal und in 3 Fällen (0,6 %) viermal.

3.4.2 Therapiedauer

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die Therapiedauer in beiden Kollektiven.

	Partusistenkollektiv	Valiumkollektiv
maximal 1 Woche	271 (53,3 %)	381 (83,4 %)
maximal 2 Wochen	112 (22,0 %)	45 (9,9 %)
maximal 3 Wochen	50 (9,8 %)	16 (3,5 %)
maximal 4 Wochen	28 (5,6 %)	6 (1,3 %)
maximal 5 Wochen	15 (3,0 %)	13 (6,6 %)
6 Wochen und mehr	32 (6,3 %)	6 (1,3 %)
Maximum	114 Tage	65 Tage

Tabelle 12 : Therapiedauer in beiden Kollektiven

Es fällt auf, daß in 83,4 % der Fälle des Valiumkollektivs die Therapie nach maximal einer Woche beendet war; im Partusistenkollektiv wurde die Therapie dagegen in 53,3 % nach maximal einer Woche und in 22 % nach maximal zwei Wochen beendet. Hierbei wurde der unterschiedliche Erfolg der Therapie nicht berücksichtigt; es sind also Fälle miteinbezogen, in denen das Ende der Therapie sowohl durch das Sistieren der Frühgeburtsbestrebungen, als auch durch die nicht mehr aufzuhaltende Geburt beendet worden ist.

3.4.3 Befund der letzten vaginalen Tastuntersuchung

Die Tabellen 13 und 14 zeigen die Muttermundsweiten und Portiobefunde, welche bei der letzten Untersuchung erhoben worden sind.

	0 - 1 cm	2 - 3 cm	4 - 5 cm	> 5 cm	ø
Partusisten-kollektiv	268(55,9%)	73(15,2%)	62(13,0%)	76(15,9%)	29
Valium-kollektiv	216(48,8%)	99(22,3%)	48(10,8%)	80(18,1%)	14

Tabelle 13 : Zuletzt untersuchte Muttermundsweite

	P. steht	P.verkürzt	P.verstrichen	ø
Partusisten-kollektiv	144(31,2%)	114(24,7%)	204(44,1%)	46
Valium-kollektiv	131(33,5%)	53(13,6%)	207(52,9%)	66

Tabelle 14 : Zuletzt erhobener Portiobefund

Hinsichtlich der Muttermundsweite lassen sich keine auffallenden Unterschiede zwischen beiden Kollektiven verzeichnen. Deutlich ist eine Verschiebung zu fortgeschrittenen Geburtsstadien, wenn man diese Befunde mit den bei Klinikaufnahme erhobenen Befunden vergleicht. In beiden Kollektiven ist in einem etwa gleich großen Prozentsatz der Fälle (knapp 30 %) eine Muttermundsweite von mehr als 3 cm zu verzeichnen.

Bei den zuletzt erhobenen Portiobefunden ergeben sich keine Auffälligkeiten. Im Valiumkollektiv war in einem etwas höheren Prozentsatz der Fälle die Portio bei der letzten Untersuchung verstrichen.

Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die Entwicklung des Muttermund- und Portiobefundes. Hierbei wurden die zuletzt unter der Therapie erhobenen Befunde mit den bei Klinikaufnahme ermittelten Befunden verglichen.

	Muttermund		Portio	
	Par.koll.	Val.koll.	Par.koll.	Val.koll.
Verschlechterung des Befundes	178 (41%)	170 (48%)	124 (31%)	96 (3%)
Befund unverändert	220 (51%)	157 (44%)	238 (59%)	177 (61%)
Verbesserung des Befundes	32 (7%)	28 (8%)	44 (10%)	19 (6%)
Summe	430	355	406	292

Tabelle 15 : Entwicklung der Vaginalbefunde

Es läßt sich auch hier feststellen, daß sich bei beiden Therapiearten keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf Verbesserung, Verschlechterung und Gleichbleiben des vaginalen Befundes ergeben haben.

3.4.4 Blasensprungzeitpunkt

Tabelle 16 zeigt eine Übersicht über den Blasensprungzeitpunkt in beiden Kollektiven.

	vor Therapie	während Therapie
Partusisten-kollektiv	96 (18,9 %)	51 (10,0 %)
Valium-kollektiv	117 (25,8 %)	48 (10,6 %)

Tabelle 16 : Blasensprungzeitpunkt

Es kam in jeweils 10 % der Fälle trotz Therapie zum Blasensprung. In den restlichen Fällen erfolgte der Blasensprung nach der Therapie.

3.4.5 Komplikationen unter der Therapie

3.4.5.1 Intrauteriner Fruchttod

Im Partusistenkollektiv kam es in 17 Fällen (3,4 %) und im Valiumkollektiv in 24 (5,4 %) zum intrauterinen Fruchttod unter der Therapie.

In einem Fall des Partusisten- und in 9 Fällen des Valiumkollektives ließ sich nicht sicher feststellen, ob der Fetus noch unter der Therapie oder erst sub partu abgestorben war.

3.4.5.2 Harnwegsinfektionen und Amnioninfektionssyndrom

Aus Tabelle 17, in welcher die Inzidenz von Harnwegsinfektionen und Amnioninfektionssyndromen unter der Therapie dargestellt wird, sind keine augenfälligen Unterschiede zwischen beiden Kollektiven ersichtlich.

	Harnwegsinfektion	Amnioninfektionssyndrom
Partusisten-kollektiv	20 (3,9 %)	18 (3,6 %)
Valium-kollektiv	14 (3,0 %)	10 (2,2 %)

Tabelle 17 : Inzidenz von Harnwegsinfektion und Amnioninfektionssyndrom

3.4.6 Geburtsaufschub

Tabelle 18 gibt eine Übersicht über den in beiden Kollektiven erzielten Geburtsaufschub.

	Partusistenkollektiv	Valiumkollektiv
bis 1 Wo	202 (39,7 %)	226 (49,4 %)
bis 2 Wo	41 (8,1 %)	40 (8,8 %)
bis 3 Wo	32 (6,3 %)	23 (5,1 %)
bis 4 Wo	32 (6,3 %)	15 (3,3 %)
5 - 10 Wo	129 (25,4 %)	89 (19,5 %)
11 - 15 Wo	37 (7,3 %)	38 (8,3 %)
16 - 20 Wo	22 (4,3 %)	13 (2,8 %)
20 Wo u. mehr	13 (2,6 %)	13 (2,8 %)

Tabelle 18 : Erzielter Geburtsaufschub in Wochen

Deutlich wird, daß im Partusistenkollektiv in ca. 10 % mehr Fällen als im Valiumkollektiv die Gravidität um mehr als eine Woche verlängert werden konnte. Die Geburt konnte weiterhin im Partusistenkollektiv in mehr Fällen als im Valiumkollektiv um 5 - 10 Wochen aufgehalten werden.

Ansonsten gleichen sich die Zahlen in den restlichen Zeiträumen.

Wenn auch z.B. v.d.Crabben u.Mitarb. (11) über beachtliche Erfolge bei der Verlängerung gefährdeter Graviditäten mit Partusisten berichten, ist doch die Tatsache, daß im Partusistenkollektiv in fast 40 % der Fälle die Schwangerschaft bestenfalls um eine Woche verlängert werden konnte, weniger zufriedenstellen.

3.4.7 Gründe für das Absetzen der Therapie

Tabelle 19 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Gründe, die zum Absetzen der Therapie führten.

	Partusistenkoll.	Valiumkollektiv
Therapie erfolgreich im Sinne der Schwangerschaftserhaltung	219 (43,1 %)	191 (41,8 %)
Therapieabbruch, da erwünschte Gestationsdauer erreicht	55 (10,8 %)	13 (2,8 %)
Therapieabbruch wegen sonstiger Komplikationen	55 (10,8 %)	41 (9,0 %)
Frühgeburt bzw. Abort nicht aufzuhalten	179 (35,3 %)	212 (46,4 %)

Tabelle 19 : Gründe für das Absetzen der Therapie

Es zeigt sich, daß in einem etwa gleich hohen Prozentsatz der Fälle (Partusistenkollektiv: 43,1 %; Valiumkollektiv: 41,8 %) die Schwangerschaft erhalten werden konnte.

Dagegen zeigt sich ein deutlicher Unterschied bei den Fällen, in denen die Therapie abgebrochen wurde, weil die erwünschte Gestationsdauer erreicht worden war (Partusistenkollektiv: 10,8 %; Valiumkollektiv: 2,8 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Hier dokumentiert sich der Vorteil der Partusistentokolyse. Sind einmal in Gang gekommene Frühgeburtsbestrebungen nicht zu weit fortgeschritten, so kann mit Partusisten ein weiterer Geburtsfortschritt gezielt unterdrückt werden, in Extremfällen muß die Behandlung so lange erfolgen, bis die gewünschte Gestationsdauer erreicht ist. Mit einer Therapie, die sich nur auf Gabe von Sedativa und Bettruhe beschränkt, ist dies nicht in diesem Ausmaße möglich.

Insgesamt konnte also im Partusistenkollektiv in 274 Fällen (53,9 %) und im Valiumkollektiv in 204 (44,6 %) die Gravidität bis zur Geburt eines lebensfähigen Kindes erhalten werden. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Die Rate an Komplikationen, welche zum Therapieabbruch zwangen, war in beiden Kollektiven etwa gleich groß. Zu diesen Komplikationen zählten meist geburtshilfliche (vorzeitige Plazentalösung, starke Praeviablutung, intrauteriner Fruchttod, Amnioninfektionssyndrom etc.), es wurden aber auch nicht geburtshilfliche Komplikationen subsumiert.

Die Zahl der Fälle, in denen die Frühgeburt bzw. der Abort nicht mehr aufzuhalten war, ist im Valiumkollektiv gegenüber dem Partusistenkollektiv statistisch signifikant erhöht. So konnte in 46,4 % der Fälle des Valiumkollektives und in 35,3 % der Fälle des Partusistenkollektives die Therapie eine Frühgeburt bzw. einen Abort nicht mehr verhindern.

3.5 GEBURT

3.5.1 Gestationsdauer

Tabelle 20 gibt eine Übersicht über die Gestationsdauer in beiden Kollektiven.

	Partusistenkollektiv	Valiumkollektiv
≤ 21 Wo	2 (0,4 %)	12 (2,6 %)
22 - 28 Wo	27 (5,3 %)	44 (9,6 %)
29 - 32 Wo	55 (10,8 %)	51 (11,2 %)
33 - 37 Wo	181 (35,6 %)	164 (35,9 %)
≥ 38 Wo	243 (47,9 %)	186 (40,7 %)

Tabelle 20 : Gestationsdauer in Wochen

Auffallend ist im Valiumkollektiv der relativ hohe Anteil an Geburten, die vor der 29. Woche stattfanden; diese haben eine Rate von insgesamt 12,2 % gegenüber 5,7 % beim Partusistenkollektiv.

Stellt man nun den Vergleich an, wieviele Patientinnen mit einer Gestationsdauer von weniger als 29 Wochen zur Aufnahme kamen und in wie vielen Fällen dann der Abort nicht mehr aufzuhalten war, ergibt sich für das Partusistenkollektiv eine erheblich bessere Bilanz.

Von 103 Patientinnen dieses Kollektives, welche vor der 29. Woche behandelt worden waren, konnte die Geburt in 29 Fällen nicht mehr vor der 29. Woche aufgehalten werden. Dies entspricht einer Rate von 28 %. Im Valiumkollektiv kam es dagegen in 56 von insgesamt 114 Fällen, in welchen die stationäre Aufnahme vor der 29. Woche erfolgt war, zum Abort, was einer Rate von 49 % entspricht.

Der Anteil an Fällen, in denen die Geburt zwischen der 29. bis 32. Woche und der 33. bis 37. Woche erfolgte, ist in beiden Kollektiven ungefähr gleich groß.

Ein etwas besseres Ergebnis konnte mit Partusisten bei den Geburten, welche nach der 37. Woche erfolgten, erzielt werden. In diesem Zeitraum wurden 47,9 % der Patientinnen des Partusistenkollektives gegenüber 40,7 % der Patientinnen des Valiumkollektives entbunden.

3.5.2 Geburtsverlauf

In Tabelle 21 wird eine Übersicht über den Entbindungsmodus in beiden Kollektiven gegeben.

Unter der Rubrik "operativ vaginale Entbindung" wurden alle Arten von Geburten mit Instrumentenhilfe (Zangenentbindung, Vakuumextraktion etc.) subsumiert.

	spontan	operativ vaginal	operativ abdomin.
Partusisten-kollektiv	387 (76,2%)	57 (11,2%)	64 (12,6%)
Valium-kollektiv	396 (86,6%)	30 (6,6%)	31 (6,8%)

Tabelle 21 : Geburtsverlauf

In dieser Tabelle fällt auf, daß im Partusistenkollektiv fast doppelt so häufig operativ entbunden wurde, insgesamt in 23,8 % der Fälle, wie im Valiumkollektiv mit 13,4 %.

Dieser Unterschied läßt sich dadurch begründen, daß in den späteren Jahren durch die bessere Geburtsüberwachung, z.B. mit Hilfe der Kardiotokographie, perinatale Gefährdungen früher erkannt worden sind und sich die therapeutischen Konsequenzen in einer erhöhten Frequenz der operativen Entbindungen niederschlugen.

3.5.3 Plazentabefunde

3.5.3.1 Plazentainfarkte

Tabelle 22 zeigt eine Aufstellung über die Häufigkeit von Plazentainfarkten, differenziert nach dem Ausmaß.

	kleine Infarkte	ausgedehnte Infarkte	keine Angaben
Partusisten-kollektiv	70 (13,9 %)	17 (3,4 %)	5
Valium-kollektiv	38 (8,6 %)	10 (2,3 %)	18

Tabelle 22 : Plazentainfarkte

Im Partusistenkollektiv ist eine leichte Häufung gegenüber dem Valiumkollektiv festzustellen.

Schmidt u. Hirdes (47) halten es für möglich, daß Infarktbildungen an der Plazenta zur Unwirksamkeit der tokolytischen Therapie führen könnten; sie räumen allerdings ein, daß ihr Material zu klein sei, um hierüber endgültige Aussagen machen zu können.

V.d.Crabben (10) und v.d.Crabben u.Mitarb. (12) weisen darauf hin, daß beim Vorliegen einer Plazentainsuffizienz die Verlängerung der Tragzeit durch die Tokolyse eine mögliche Gefährdung des Feten dastellt. V.d.Crabben (10) berichtet auch von morphologisch nachweisbaren Veränderungen an der Plazenta im Sinne einer Organinsuffizienz gehäuft in der Gruppe der verstorbenen Kinder seiner Untersuchung; er räumt dabei ein, daß die Häufigkeiten in seinem Material sicher zu klein waren für definitive Aussagen; seiner Meinung nach zeichnet sich aber doch ein Trend ab, der zu diesen Überlegungen berechtigt und er empfiehlt eine sorgfältige Plazentafunktionsdiagnostik vor längerdauernden Tokolysen.

Koepcke u. Seidenschnur (30) beobachteten eine Zunahme von pränatal dystrophen Kindern unter der tokolytischen Therapie, was sie zum Teil auf eine latente plazentare Insuffizienz zurückführen; eine Langzeittokolyse wird von ihnen nur unter intensiver Plazentafunktionsdiagnostik empfohlen.

3.5.3.2 Inzidenz der Plazenta praevia und der vorzeitigen Plazentalösung

In Tabelle 23 wird eine Übersicht gegeben über die Inzidenz zweier weiterer Komplikationen, welche die Plazenta betreffen, nämlich der Plazenta praevia und der vorzeitigen Plazentalösung. In der vorliegenden Tabelle sind alle Schweregrade dieser Komplikation subsumiert.

	Plazenta praevia	Vorzeitige Plazentalösung
Partusisten-kollektiv	34 (6,7 %)	23 (4,5 %)
Valium-kollektiv	26 (5,7 %)	36 (7,8 %)

Tabelle 23 : Inzidenz der Plazenta praevia und der vorzeitigen Plazentalösung

Es ergeben sich keine auffallenden Unterschiede in der Häufigkeit zwischen beiden Kollektiven.

3.6 FETAL OUTCOME

Die folgenden Kapitel befassen sich mit den Daten, welche Aufschluß über das kindliche Befinden und den weiteren Verlauf nach der Geburt geben.

Bei den folgenden Zahlen und Tabellen wurden die Daten des jeweils ersten Zwillings bei Zwillingsgeburten, welche später noch gesondert abgehandelt werden, miteinbezogen.

3.6.1 Geschlechtsverhältnis

Tabelle 24 gibt eine Übersicht über das Geschlechtsverhältnis der Feten und Neugeborenen beider Kollektive.

	männlich	weiblich	keine Angaben
Partusisten-kollektiv	278 (54,7%)	230 (45,3%)	-
Valium-kollektiv	252 (56,0%)	197 (43,8%)	7

Tabelle 24: Geschlechtsverteilung

In beiden Kollektiven fällt der relative Knabenüberschuß auf. Nach Martius (33) beträgt das Geschlechtsverhältnis nach normaler Tragzeit 106:100 Knabenschwangerschaften. Im Partusistenkollektiv findet man dagegen ein Verhältnis von 121:100 und im Valiumkollektiv ein Verhältnis von 128:100.

Der Grund hierfür liegt sicher in der relativ hohen Abortrate beider Kollektive, aber ebenso auch in der Zahl der erfolgreichen Abortbehandlungen, welche nach Martius (33) zu einer Zunahme der Knabenschwangerschaften, die bei Anlage der Gravidität überwiegen, führen müßten.

3.6.2 Geburtsgewicht

Tabelle 25 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Geburtsgewichte in beiden Kollektiven.

	Partusistenkollektiv	Valiumkollektiv
< 1000 g	23 (4,5 %)	50 (11,0 %)
1000 - 1490 g	35 (6,8 %)	29 (6,3 %)
1500 - 1990 g	59 (11,6 %)	64 (14,0 %)
2000 - 2490 g	93 (18,3 %)	61 (13,4 %)
2500 - 2990 g	121 (23,8 %)	97 (21,3 %)
3000 - 3490 g	123 (24,2 %)	87 (19,1 %)
≥ 3500 g	51 (10,0 %)	68 (14,9 %)

Tabelle 25: Geburtsgewichte

Definiert man die Frühgeburtenrate als den Anteil der Neugeborenen mit einem Gewicht von weniger als 2500 g, so ist im Partusistenkollektiv eine Rate von 41,3 % und im Valiumkollektiv eine Rate von 44,7 % zu verzeichnen.

Dieses Ergebnis ist sicherlich unbefriedigend. Auch Stockhausen (49), der ebenfalls ein mit Valium und Bettruhe behandeltes Kollektiv zum Vergleich heranzog, berichtet, daß eine statistische Senkung der Frühgeburtenfrequenz über einen längeren Zeitraum nicht erreicht werden konnte. In beiden Gruppen war die Zahl der Kinder mit mehr als 2500 g nahezu identisch; allerdings waren die Kollektive in seiner Untersuchung zahlenmäßig kleiner als in der hier vorliegenden.

Auch Klöck u.Mitarb. (29) konnten insgesamt keinen eindrucksvollen Rückgang der Frühgeburtenrate verzeichnen, sie sehen allerdings als Trend des Therapieerfolgs die Abnahme der Kinder in der Gewichtsgruppe unter 1000 g. Diese Beobachtung läßt sich hier auch bestätigen. So fallen in die Gewichtsklasse von weniger als 1000 g 11 % aller Kinder des Valiumkollektivs gegenüber von nur 4,5 % im Partusistenkollektiv. Möglicherweise spielt hier auch die vermutete Erhöhung der Geburtsgewichte durch die Tokolyse eine Rolle, welche Unbehaun (51) auf das durch betamimetisch induzierte Glykogenolyse vermehrte Glukoseangebot, aber auch auf die verbesserte uteroplazentare Durchblutung zurückführt.

3.6.3 Gewichtsperzentile

Abbildung 1 stellt die Verteilung nach Gewichtsperzentilen, welche ab einer Gestationsdauer von mindestens 34 Wochen ermittelt worden waren, dar.

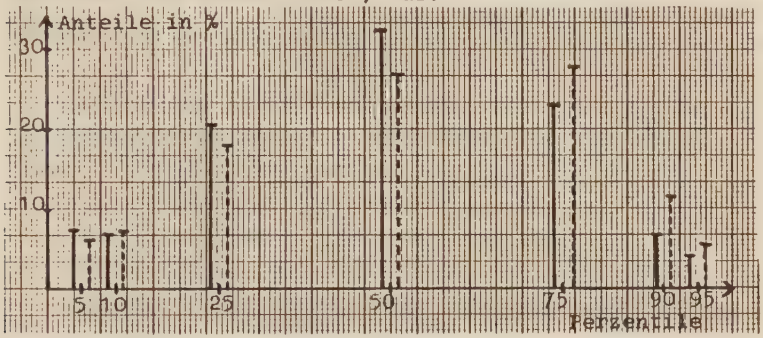

Abbildung 1: Gewichtsperzentilen
Partusistenkollektiv: N = 430 ⊢——⊣
Valiumkollektiv : N = 353 ⊢----⊣

Es zeigt sich, daß die Neugeborenen des Partusistenkollektivs anteilsmäßig von der 5. bis 50. Perzentile jeweils die Rate der Neugeborenen des Valiumkollektivs übertreffen; dieses Verhältnis kehrt sich ab der 75. Perzentile um.

3.6.4 Apgarwerte der Lebendgeborenen in Abhängigkeit vom Gewicht

Tabelle 26 gibt eine Übersicht über die Apgar-Werte der Neugeborenen in Abhängigkeit von deren Gewicht.

		A P G A R		
	Gewicht	≤ 3	≤ 7	> 7
Partusisten-kollektiv	1000-1490 g	18 (55 %)	10 (30 %)	5 (15 %)
	1500-1990 g	17 (30 %)	26 (46 %)	14 (24 %)
	2000-2490 g	9 (10 %)	43 (48 %)	38 (42 %)
	2500 u.mehr	5 (2 %)	77 (26 %)	212 (72 %)
Valium-kollektiv	1000-1490 g	3 (12 %)	15 (60 %)	7 (28 %)
	1500-1990 g	13 (21 %)	20 (32 %)	30 (47 %)
	2000-2490 g	5 (8 %)	18 (30 %)	38 (62 %)
	2500 u.mehr	7 (3 %)	25 (10 %)	214 (87 %)

Tabelle 26: Apgar-Werte in Abhängigkeit vom Gewicht

Hierbei ergibt sich, daß in der Gewichtsklasse von 1000 - 1490 g statistisch signifikant mehr Frühgeborene der Partusistengruppe einen niedrigeren Apgar-Wert vorwiesen als die entsprechenden Frühgeborenen der Valiumgruppe. Einen Apgar-Wert von ≤ 3 hatten in der Partusistengruppe 18 von 33 Kindern (55 %) gegenüber 3 von 25 Kindern (12 %) des Valiumkollektivs.

Auch in der Gruppe der gewichtsmäßig reifen Kinder mit 2500 g und mehr wiesen Neugeborene des Partusistenkollektivs statistisch signifikant häufiger eine Depression vor. So hatten 77 Neugeborene von 298 (26 %) gegenüber 25 von 246 (10 %) des Valiumkollektivs einen Apgar-Wert zwischen 4 und 7.

Dieses Ergebnis erstaunt doch im Hinblick darauf, daß z.B. Bauermeister (2) keine pathologischen Befunde bei Neugeborenen nach tokolytischer Behandlung der Mutter erheben konnte. Auch Weidinger u.Mitarb. (53) konnten keine nachweisbaren Schäden bei Feten, Neugeborenen und Säuglingen feststellen und Zimmermann u.Mitarb. (57) berichten, daß die Tokolyse keinen negativen Einfluß auf die neurologische Entwicklung der Kinder ausübe.

Wenn auch die Neugeborenen des Partusistenkollektivs in Bezug auf die Apgar-Werte wesentlich schlechter abschneiden als die Neugeborenen des Valiumkollektivs, so ergibt sich doch hinsichtlich der Mortalitätsraten eine erheblich bessere Bilanz für das Partusistenkollektiv, wie der folgende Abschnitt zeigen wird.

3.6.5 Mortalitätsrate

Die Tabelle 27 gibt eine Übersicht über die Zahl der überlebenden Kinder, über die Zahl der unter der Therapie und unter der Geburt verstorbenen Feten und über die Zahl der Neugeborenen, welche innerhalb von 10 Tagen post partum verstorben sind.

	Kind lebt	✝ perinatal	✝ 10 d pp	Ø Angabe
Partusisten-kollektiv	451(89,1%)	18 (3,6%)	37 (7,3%)	2
Valium-kollektiv	354(77,8%)	37 (8,1%)	64 (14,1%)	2

Tabelle 27: Mortalitätsraten

Bei den Fällen, in denen hier keine Angabe erfolgte, handelt es sich um Kinder, welche bei der Geburt gelebt hatten und die dann in die Kinderklinik verlegt worden waren. In diesen Fällen fehlten ausnahmsweise die Informationen über den weiteren Verlauf, dagegen waren in den restlichen Fällen, in denen eine Verlegung in die Kinderklinik erfolgte, die erforderlichen Daten zugänglich.

Die Rate der perinatal verstorbenen Feten ist im Valiumkollektiv doppelt so hoch wie im Partusistenkollektiv, ebenso die Rate der Kinder, welche innerhalb von 10 Tagen post partum verstorben sind. Der Grund hierfür liegt unter anderem sicher auch darin, daß in der Valiumgruppe ein erheblich höherer Anteil an Kindern mit einem Gestationsalter von weniger als 28 Wochen und mit einem Gewicht unter 1000 g geboren wurden. Das bessere Ergebnis des Partusistenkollektivs ist weiterhin auch auf die Fortschritte, die im Laufe der Jahre im Bereich der pädiatrischen Intensivpflege gemacht worden sind, zurückzuführen.

In den beiden folgenden Abschnitten werden die Mortalitätsraten jeweils in Abhängigkeit von der Gestationsdauer und vom Geburtsgewicht dargestellt, was eine differenziertere Beurteilung erlaubt.

3.6.6 Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Tabelle 28 zeigt die kindliche Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter.

	Partusistenkollektiv			Valiumkollektiv		
	lebt	verstorben	∓ 10 d pp	lebt	verstorben	∓ 10 d pp
≤ 21 Wo	-	2(11%)	-	-	10(27%)	2(3%)
22-28 Wo	8(2%)	7(39%)	12(32%)	2(1%)	19(51%)	23(36%)
29-32 Wo	44(10%)	5(28%)	5(14%)	29(8%)	3(8%)	18(28%)
33-37 Wo	158(35%)	4(22%)	18(49%)	137(39%)	5(14%)	21(33%)
> 37 Wo	241(53%)	-	2(5%)	186(52%)	-	-

Tabelle 28: Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter

In der Gruppe der überlebenden Kinder ergaben sich keine Unterschiede zwischen beiden Kollektiven.

In der Gruppe der perinatal verstorbenen Kinder lag bei der Hälfte der Fälle des Partusistenkollektivs ein Gestationsalter von mindestens 29 Wochen und mehr vor. Beim Valiumkollektiv hatten 78 % der verstorbenen Feten ein Gestationsalter von weniger als 29 Wochen.

Bei statistischer Überprüfung waren diese Unterschiede jedoch nicht signifikant.

3.6.7 Mortalität in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

Tabelle 29 stellt die Mortalität in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht dar.

		lebt	verstorben	∔ 10 d pp
Partusisten-kollektiv	< 1000 g	5 (22%)	9 (39%)	9 (39%)
	1000-2490 g	154 (83%)	7 (4%)	24 (13%)
	≥ 2500 g	291 (99%)	-	4 (1%)
	∅ Angabe		5	
Valium-kollektiv	< 1000 g	1 (2%)	27 (55%)	21 (43%)
	1000-2490 g	106 (69%)	7 (5%)	40 (26%)
	≥ 2500 g	247 (98%)	3 (1%)	2 (1%)
	∅ Angabe		3	

Tabelle 29: Kindliche Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

Es zeigt sich, daß in der Gewichtsgruppe unter 1000 g im Partusistenkollektiv mehr Kinder überlebten, nämlich 5 von 23 gegenüber 1 von 49 im Valiumkollektiv.

Auch in der Gewichtsklasse von 1000-2490 g ist das Ergebnis im Partusistenkollektiv besser. Hier überlebten 83 % der Frühgeborenen gegenüber 69 % im Valiumkollektiv. Die hohe Rate der innerhalb von 10 Tagen verstorbenen Frühgeborenen im Valiumkollektiv verdeutlicht die in den früheren Jahren doch noch eher beschränkten Möglichkeiten auf dem Gebiete der Perinatalmedizin.

V.d.Crabben (10) konnte dagegen keine Verminderung der Frühgeborenensterblichkeit verzeichnen.

3.6.8 Ateminsuffizienz

Tabelle 30 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit des Hyaline-Membranen-Syndroms und über sonstige Formen der Ateminsuffizienz, welche zu den schwerwiegendsten Problemen der Frühgeborenenbetreuung zählen.

	Membransyndrom	sonstige Formen	keine Angaben
Partusisten-kollektiv	71 (15,1 %)	28 (6,0 %)	38
Valium-kollektiv	48 (12,0 %)	25 (6,3 %)	58

Tabelle 30: Ateminsuffizienz

Es lassen sich hierbei keine auffallenden Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven feststellen.

3.6.9 Zwillingsgeburten

Im Folgenden soll noch kurz auf die Zwillingsgeburten beider Kollektive eingegangen werden.

Im Partusistenkollektiv kam es zu 22 Zwillingsgeburten (4,3 %). Von den zweiten Zwillingen (der erste wurde in obige Zahlen miteinbezogen) lagen 2 gewichtsmäßig unter 1000 g, 17 zwischen 1000 und 2500 g und die restlichen 3 hatten ein Gewicht von mehr als 2500 g. 3 Kinder starben innerhalb von 10 Tagen post partum.

Im Valiumkollektiv kam es zu 7 Zwillingsgeburten (1,5 %). Es handelte sich bei den zweiten Zwillingen um Frühgeburten mit einem Gewicht zwischen 1000 und 2500 g. 4 Kinder starben innerhalb von 10 Tagen post partum, bei einem Kind fehlten Informationen über den weiteren Verlauf.

Der Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit der Zwillingsgeburten zwischen beiden Kollektiven läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß aufgrund der verbesserten Schwangerenvorsorge in den späteren Jahren Mehrlingsgraviditäten früher erkannt worden sind und daß therapeutische Maßnahmen bei drohenden Frühgeburtsbestrebungen entsprechend früher eingeleitet werden konnten.

4 VERLAUF DER THERAPIE IM EINZELNEN

4.1 BESCHREIBUNG DER UNTERGRUPPEN

Um den Verlauf der Therapie differenzierter beurteilen zu können, wurde die beiden Gesamtkollektive in jeweils 5 Untergruppen eingeteilt; als Einteilungskriterium diente der vaginale Tastbefund, der bei Klinikaufnahme erhoben worden war.

Die Einteilung erfolgte unter dem Gesichtspunkt, daß der Verlauf der Therapie bei jeweils weiter fortgeschrittenen Stadien der Frühgeburtsbetrebungen beurteilt werden konnte.

Es ergaben sich folgende Untergruppen:

	Partusisten-kollektiv	Valium-kollektiv
Gruppe A: Muttermund ≤ 1 cm Portio steht	148	137
Gruppe B: Muttermund ≤ 1 cm Portio verkürzt	151	89
Gruppe C: Muttermund > 1 cm Portio verkürzt	28	14
Gruppe D: Muttermund > 1 cm Portio verstrichen	60	46
Gruppe E: restliche Fälle	121	171

Zur Gruppe E wurden alle Fälle zugeordnet, auf die folgende Bedingungen zutreffen:

1. MM u./o. Portio nicht untersucht
2. MM ≤ 1 cm, Portio verstrichen
3. MM > 1 cm, Portio steht

Auf die Mehrzahl der Fälle dieser Gruppe traf die Bedingung 1 zu, es wurde also meist vaginal nicht untersucht.

In den folgenden Tabellen werden die einzelnen Untergruppen nur nach den Buchstaben A, B, C usw. benannt; zur Unterscheidung des Partusisten- und des Valiumkollektives dienen die Abkürzungen "Par" und "Val".

Da ein Blasensprung vor Therapiebeginn ein wichtiger limitierender Faktor für den Therapieerfolg ist (37,47,52,54), gibt Tabelle 31 einen Überblick über die Häufigkeit des vorzeitigen Blasensprungs in den einzelnen Untergruppen.

		Blase gesprungen	keine Angaben
A	Par	17 (11%)	-
	Val	36 (27%)	2
B	Par	34 (23%)	-
	Val	27 (31%)	1
C	Par	4 (14%)	-
	Val	7 (50%)	-
D	Par	17 (28%)	-
	Val	15 (33%)	-
E	Par	25 (21%)	-
	Val	39 (23%)	-

Tabelle 31: Blasensprung bei Aufnahme in Untergruppen

Es zeigt sich, daß der Blasensprung vor Therapiebeginn unabhängig vom erhobenen Vaginalbefund war.

4.2 VERLAUFSBESCHREIBUNG ANHAND EINZELNER SYMPTOME

4.2.1 Entwicklung der Muttermundsweite und des Portiobefundes

Tabelle 32 gibt eine Übersicht über die bei der Aufnahmeuntersuchung ermittelte Muttermundsweite und Tabelle 33 stellt vergleichend die zuletzt untersuchte Muttermundsweite gegenüber.

		0 cm	1 cm	2 cm	3 cm	≧ 4 cm	keine Angabe
A	Par	119(80%)	29(20%)	x	x	x	x
	Val	107(78%)	30(22%)	x	x	x	x
B	Par	91(60%)	60(40%)	x	x	x	x
	Val	54(61%)	35(39%)	x	x	x	x
C	Par	x	x	28(100%)	-	-	x
	Val	x	x	13(93%)	1(7%)	-	x
D	Par	x	x	30(50%)	16(27%)	14(23%)	x
	Val	x	x	22(48%)	12(26%)	12(26%)	x
E	Par	15(12%)	21(18%)	6(5%)	1(1%)	1(1%)	77(63%)
	Val	12(7%)	33(19%)	22(13%)	2(1%)	-	107(60%)

Tabelle 32: Muttermundsweiten bei Aufnahme

		MM = 1 cm	MM 2-3 cm	MM > 3 cm	keine Angaben
A	Par	117 (79%)	16 (11%)	15 (10%)	-
	Val	98 (72%)	19 (14%)	20 (14%)	-
B	Par	99 (66%)	20 (13%)	31 (21%)	1
	Val	47 (53%)	20 (22%)	22 (25%)	-
C	Par	7 (25%)	11 (39%)	10 (36%)	-
	Val	2 (14%)	5 (36%)	7 (50%)	-
D	Par	3 (5%)	11 (18%)	46 (77%)	-
	Val	4 (9%)	11 (24%)	31 (67%)	-
E	Par	42 (45%)	15 (16%)	36 (39%)	28
	Val	65 (41%)	44 (28%)	48 (31%)	14

Tabelle 33: Zuletzt untersuchte Muttermundsweite

Es zeigt sich, daß in Gruppe A in insgesamt 21 % der Fälle des Partusistenkollektivs und in 28 % der Fälle des Valiumkollektivs sich der Muttermund trotz Therapie weiter eröffnete.

In Gruppe B fand sich entsprechendes bei 34 % der Fälle des Partusistenkollektivs und bei 47 % der Fälle des Valiumkollektivs. In dieser Gruppe sind bekanntlich Fälle vertreten, in denen bei Therapiebeginn die Portio schon verkürzt war, dagegen war bei Patientinnen der Gruppe A die Portio noch unverbraucht.

Weiterhin läßt sich feststellen, daß in Gruppe C bei 7 der 28 Patientinnen des Partusistenkollektivs der Muttermund sich unter der Therapie wieder verschloß, bei 10 Patientinnen eröffnete er sich dagegen weiter. Im Valiumkollektiv konnte bei 2 der 14 Patientinnen ein Erfolg verzeichnet werden, in 7 Fällen zeigte die Therapie keine Wirkung in dieser Hinsicht.

In der Gruppe D, in der alle Patientinnen erfaßt worden sind, welche mit verstrichener Portio und einer Muttermundsweite von 2 cm und mehr zur Aufnahme kamen, hat sich der Muttermund in nur 5 % der Fälle des Partusistenkollektivs und in 9 % der Fälle des Valiumkollektivs wieder verschlossen.

Die Ergebnisse in Gruppe E sind nur in begrenztem Maße interpretierbar, da in der Mehrzahl der Fälle bei der Aufnahme nicht vaginal untersucht worden ist.

		P. steht	P. verkürzt	P. verstrichen	keine Angabe
A	Par	148 (100%)	x	x	x
	Val	137 (100%)	x	x	x
B	Par	x	151 (100%)	x	x
	Val	x	89 (100%)	x	x
C	Par	x	28 (100%)	x	x
	Val	x	14 (100%)	x	x
D	Par	x	x	60 (100%)	x
	Val	x	x	46 (100%)	x
E	Par	5 (4%)	1 (1%)	22 (18%)	93 (77%)
	Val	5 (3%)	-	18 (11%)	148 (86%)

Tabelle 34: Portiobefunde bei Aufnahme

		P. steht	P. verkürzt	P. verstrichen	keine Angabe
A	Par	92 (64%)	26 (18%)	26 (18%)	-
	Val	86 (66%)	9 (7%)	36 (27%)	-
B	Par	32 (21%)	64 (43%)	53 (36%)	2
	Val	16 (20%)	27 (33%)	39 (47%)	7
C	Par	4 (15%)	8 (31%)	14 (54%)	2
	Val	1 (7%)	4 (29%)	9 (64%)	-
D	Par	-	2 (3%)	57 (97%)	1
	Val	1 (2%)	-	42 (98%)	3
E	Par	16 (19%)	14 (17%)	54 (64%)	37
	Val	27 (22%)	13 (11%)	81 (67%)	50

Tabelle 35: Zuletzt erhobener Portiobefund

Bei Betrachtung der entsprechenden Portiobefunde in den Tabellen 34 und 35 ergibt sich, daß in Gruppe A die Portio sich im Verlauf der Therapie in einem etwa gleich hohen Prozentsatz der Fälle in beiden Kollektiven verschlechterten (Partusistenkollektiv: 36 %, Valiumkollektiv: 34 %).

In Gruppe B, in welcher die Patientinnen mit verkürzter Portio zur Aufnahme kamen, konnten in jeweils ca. 20 % der Fälle beider Kollektive eine Verbesserung erreicht werden.

Bei 4 von 26 Patientinnen des Partusistenkollektivs und bei 1 von 14 des Valiumkollektivs konnte in Gruppe C eine entsprechende Verbesserung erzielt werden.

In Gruppe D, in welche Patientinnen mit verstrichener Portio bei Aufnahme zugeteilt worden sind, blieb es dagegen in überwiegender Mehrzahl der Fälle in beiden Kollektiven bei dem schlechten Ausgangsbefund.

4.2.2 Verlauf einer vaginalen Blutung unter der Therapie

Tabelle 36 zeigt eine Aufschlüsselung über den Verlauf des Symptoms Blutung unter der Therapie.

Dargestellt wird, wie häufig eine vaginale Blutung bei Klinikaufnahme vorlag und in wie vielen Fällen es weder bei Klinikaufnahme noch unter der Therapie zu einer Blutung kam.

Weiterhin wurde die Zahl der Fälle ermittelt, in denen bis zum Therapieende eine Blutung vorlag oder in denen die Therapie zum Sistieren der Blutung führte. Diese beiden Kategorien wurden weiter unterteilt. Es wurden die Fälle unterschieden, in welchen die Blutung konstant seit Klinikaufnahme anhielt, rezidivierte oder erst unter der Therapie begann. Bei den Fällen, in denen die Blutung sistierte, wurde unterschieden, ob die Patientin schon zur Aufnahme mit einer Blutung kam, oder ob diese erst unter der Therapie auftrat.

Es zeigt sich, daß in fast allen Gruppen mehr Patientinnen des Valiumkollektivs mit einer Blutung zur Aufnahme kamen, ein Umstand, auf den weiter oben schon hingewiesen wurde. Auf die hohe Blutungsinzidenz in Gruppe E wird noch genauer eingegangen.

In der Kategorie der Fälle, in denen die Blutung bis Therapieende anhielt, ergaben sich keine auffälligen Unterschiede mit Ausnahme von Gruppe D, in welcher prozentual mehr Patientinnen des Partusistenkollektivs eine bis Therapieende andauernde Blutung vorwiesen. Die insgesamt geringfügigen Unterschiede führen zu der Schlußfolgerung, daß die Therapie im Valiumkollektiv häufiger zum Sistieren der Blutung geführt haben muß, da ja in diesem Kollektiv mehr Patientinnen mit einer Blutung zur Aufnahme kamen.

Dies bestätigt sich auch in der Kategorie der Fälle, in welcher die Blutung unter der Therapie sistierte; in fast allen Gruppen waren Fälle aus der Valiumgruppe häufiger.

Die hohe Blutungsinzidenz in Gruppe E überrascht nicht, wenn man Tabelle 37 berücksichtigt.

		Blutung bei Aufnahme	Blutung insgesamt bis Therapieende				Blutung sistierte unter Therapie			keine Blutung
			konstant seit Aufnahme	rezidivierend	begann unter Therapie	Summe	war bei Aufnahme vorhand.	begann erst unter The.	Summe	
A	Par	13(9%)	5(3%)	2(2%)	1(1%)	8(6%)	6(4%)	9(6%)	15(10%)	124(84%)
	Val	32(23%)	3(2%)	3(2%)	3(2%)	9(6%)	26(19%)	-	26(19%)	102(75%)
B	Par	11(8%)	4(3%)	1(1%)	4(3%)	9(7%)	6(4%)	5(3%)	11(7%)	131(86%)
	Val	15(16%)	2(2%)	2(2%)	1(1%)	5(5%)	11(12%)	3(4%)	14(16%)	70(79%)
C	Par	2(8%)	1(4%)	-	2(7%)	3(11%)	1(4%)	2(7%)	3(11%)	22(78%)
	Val	2(14%)	-	-	-	-	2(14%)	-	2(14%)	12(86%)
D	Par	7(12%)	5(8%)	1(2%)	5(8%)	11(18%)	1(2%)	4(7%)	5(9%)	44(73%)
	Val	4(9%)	1(2%)	-	1(2%)	2(4%)	3(7%)	-	3(7%)	41(89%)
E	Par	35(29%)	13(11%)	10(8%)	1(1%)	24(20%)	12(10%)	4(3%)	16(13%)	81(67%)
	Val	88(51%)	18(10%)	14(8%)	3(2%)	35(20%)	56(33%)	-	56(33%)	80(47%)

Tabelle 36 : Verlauf des Symptoms Blutung unter der Therapie

In dieser Tabelle ist die Inzidenz der Plazenta praevia und der vorzeitigen Plazentalösung in den verschiedenen Gruppen aufgeführt.

		Plazenta praevia	Vorzeitige Plazentalösung
A	Par	5 (3 %)	4 (3 %)
	Val	2 (1 %)	8 (6 %)
B	Par	6 (4 %)	8 (4 %)
	Val	4 (4 %)	4 (4 %)
C	Par	-	2 (7 %)
	Val	-	-
D	Par	2 (3 %)	4 (7 %)
	Val	-	1 (2 %)
E	Par	21 (17 %)	5 (4 %)
	Val	20 (12 %)	23 (13 %)

Tabelle 37: Inzidenz der Plazenta praevia und der vorzeitigen Plazentalösung in den Unterkollektiven

Diese beiden Komplikationen waren besonders häufig in Gruppe E vertreten. Dies erklärt sich damit, daß beim Vorliegen einer vaginalen Blutung von einer vaginalen Tastuntersuchung meist Abstand genommen wird und daß diese Fälle nach obigen Kriterien in Gruppe E untergeordnet worden sind.

4.2.3 Verlauf der Wehentätigkeit unter der Therapie

In Tabelle 38 erfolgt eine Darstellung des Verlaufs von Wehen unter der Therapie. Die Unterteilung entspricht derjenigen in Tabelle 36.

Es zeigt sich, daß in allen Gruppen die Patientinnen des Partusistenkollektives häufiger mit Wehen zur Aufnahme kamen als im Valiumkollektiv. Dieser Unterschied wurde oben schon erläutert.

Die Zahl der Fälle, in denen die Wehen bis zum Therapieende konstant andauerten, war in allen Gruppen bei beiden Kollektiven prozentual etwa gleich groß.

Weiterhin zeigt sich, daß es in allen Gruppen bei Patientinnen des Partusistenkollektivs häufiger zu rezidivierenden Wehen kam. Dies könnte eventuell mit der besseren Steuerbarkeit der Partusistentokolyse erklärt werden. Die

		Wehen bei Aufnahme	Wehen bis Therapieende				Wehen sistierten unter Therapie			Wehen waren nie vorhand.
			konstant	rezidivierend	kamen unter Therapie	Summe	waren bei Aufn. vorhand.	kamen erst unter The.	Summe	
A	Par	131(89%)	21(14%)	14(10%)	7(5%)	42(29%)	96(65%)	4(3%)	100(68%)	5(3%)
	Val	71(52%)	17(12%)	4(3%)	30(22%)	51(37%)	50(37%)	2(1%)	52(38%)	34(25%)
B	Par	129(86%)	26(17%)	28(19%)	8(5%)	62(41%)	75(50%)	6(4%)	81(54%)	8(5%)
	Val	53(60%)	17(19%)	8(9%)	17(19%)	42(47%)	28(32%)	1(1%)	29(33%)	18(20%)
C	Par	25(89%)	9(32%)	7(25%)	1(4%)	17(61%)	9(32%)	-	9(32%)	2(7%)
	Val	10(72%)	5(37%)	1(7%)	4(28%)	10(72%)	4(28%)	-	4(28%)	-
D	Par	57(95%)	40(67%)	10(16%)	3(5%)	53(88%)	7(12%)	-	7(12%)	-
	Val	34(74%)	29(63%)	2(4%)	11(24%)	42(91%)	3(7%)	-	3(7%)	1(2%)
E	Par	101(83%)	28(23%)	21(17%)	12(10%)	61(50%)	42(35%)	6(5%)	48(40%)	12(10%)
	Val	63(37%)	39(23%)	6(4%)	48(28%)	93(54%)	18(10%)	4(2%)	22(13%)	56(33%)

Tabelle 38 : Verlauf des Symptoms Wehen unter der Blutung

therapeutische Dosis wurde jeweils versuchsweise soweit reduziert, bis erneut Wehen auftraten, die wieder eine entsprechende Erhöhung der Dosis nach sich zogen.

Eine bessere Effektivität der Partusistentokolyse könnte man aus dem Umstand schließen, daß es bei den Patientinnen des Valiumkollektivs in allen Gruppen weitaus häufiger unter der Therapie zu Wehen kam. Dies relativiert sich allerdings, wenn man Tabelle 39 berücksichtigt. Hier ist der klinische Verlauf in Bezug auf die Wehentätigkeit bei den Patientinnen, welche ohne Wehen zur Aufnahme kamen, dargestellt.

		keine Wehen bei Aufnahme (Zahl=100%)	Wehen kamen unter Therapie und dauerten an	sistierten wieder
A	Par	16	7 (44%)	4 (25%)
	Val	66	30 (46%)	2 (3%)
B	Par	24	8 (33%)	6 (25%)
	Val	36	17 (47%)	1 (3%)
C	Par	3	1 (33%)	-
	Val	4	4 (100%)	-
D	Par	3	3 (100%)	-
	Val	12	11 (92%)	-
E	Par	40	12 (30%)	6 (15%)
	Val	108	48 (44%)	4 (4%)

Tabelle 39: Klinischer Verlauf bei Fällen, in denen bei Aufnahme keine Wehentätigkeit vorlag

Es zeigt sich, daß mit Ausnahme von Gruppe C, in welcher die Fallzahl sehr niedrig ist, in den Fällen, in welchen unter der Therapie Wehen auftraten, die bis Therapieende anhielten, keine Unterschiede mehr zwischen den beiden Kollektiven zu verzeichnen sind.

Vergleicht man nun in Tabelle 38 die Summe aller Fälle, in denen Wehen trotz Therapie bestehen blieben, mit der Summe der Fälle, in welchen die Wehen unter der Therapie sistierten, so ergeben sich zwischen den Kollektiven in den Gruppen A, B und E statistisch signifikante Unterschiede.

Das bedeutet, daß mit Partusisten behandelte Patientinnen, welche mit einer erhaltenen oder verkürzten Portio und einer Muttermundsgröße von ≤ 1 cm zur Aufnahme kamen, eine

statistisch bessere Chance in Bezug auf das Sistieren der Wehentätigkeit hatten.

War der vaginale Tastbefund bei Aufnahme schlechter als der oben angegebene, so konnte mit Partusisten gegenüber der Therapie mit Valium und Bettruhe keine entscheidende Verbesserung des Ergebnisses im Hinblick auf die Wehentätigkeit erzielt werden.

Die Unterschiede in Gruppe E können hier nicht interpretiert werden, da in dieser Gruppe wegen der hohen Blutungsinzidenz nur in wenigen Fällen vaginal untersucht worden ist.

4.3. ERGEBNISSE DER THERAPIE

4.3.1 Erzielter Geburtsaufschub

Tabelle 40 gibt einen Überblick über den erzielten Geburtsaufschub in Tagen und Wochen ab Therapiebeginn.

Ein Aufschub von z.B. 1 - 2 Wochen bedeutet hierbei, daß die Geburt innerhalb des Zeitraumes vom 8. Therapietag bis zum 14. Therapietag stattfand.

		≤ 2 d	3 - 7 d	1-2 Wo	2-4 Wo	5-11 Wo	≥ 12 Wo	Max.
A	Par	9(6%)	17(12%)	13(9%)	19(12%)	66(45%)	24(16%)	24 Wo
	Val	22(16%)	21(15%)	13(10%)	7(5%)	46(34%)	28(20%)	26 Wo
B	Par	19(13%)	35(23%)	13(9%)	20(13%)	41(27%)	23(15%)	25 Wo
	Val	27(30%)	14(16%)	5(6%)	9(10%)	21(24%)	13(14%)	24 Wo
C	Par	5(18%)	10(36%)	1(3%)	4(14%)	7(26%)	1(3%)	18 Wo
	Val	7(50%)	2(15%)	1(7%)	3(21%)	1(7%)	-	9 Wo
D	Par	31(52%)	19(32%)	4(6%)	3(5%)	3(5%)	-	9 Wo
	Val	31(68%)	10(22%)	2(4%)	2(4%)	1(2%)	-	6 Wo
E	Par	27(22%)	30(25%)	10(9%)	18(15%)	27(22%)	9(7%)	26 Wo
	Val	56(33%)	36(21%)	19(11%)	17(10%)	27(16%)	16(9%)	29 Wo

Tabelle 40: Erzielter Geburtsaufschub in Wochen und Tagen

Es zeigt sich, daß es im Valiumkollektiv in allen Gruppen häufiger als im Partusistenkollektiv schon nach 2 Tagen Therapie zur Geburt kam. Weiterhin ist eine deutliche Verschiebung zu schlechteren Ergebnissen im Hinblick auf den Geburtsaufschub in den Gruppen mit fortgeschrittenem vaginalen Ausgangsbefund zu verzeichnen. Dies zeigt sich auch

beim maximal erzielten Geburtsaufschub. Hier konnte in den Gruppen A und B die Geburt in Einzelfällen um mehr als 6 Monate aufgehalten werden, in den Gruppen C und D lag der maximal erreichbare Zeitraum in einem Fall bei 18 Wochen, in den anderen Fällen bei bestenfalls 9 Wochen.

Insgesamt deutet die Tendenz daraufhin, daß in Fällen mit günstigem vaginalen Ausgangsbefund die Partusistentokolyse zu besseren Ergebnissen führt als die Therapie mit Valium und Bettruhe. So kam es in Gruppe A im Partusistenkollektiv in 27 % der Fälle innerhalb von 2 Wochen ab Therapiebeginn zur Geburt, im Valiumkollektiv dagegen in 41 % aller Fälle. Auch in Gruppe B ist noch ein Unterschied zu verzeichnen; hier kam es im Partusistenkollektiv in 45 % der Fälle und im Valiumkollektiv in 52 % der Fälle innerhalb von 2 Wochen zur Geburt.

In Gruppe E war die Partusistentokolyse in dieser Hinsicht ebenfalls erfolgreich. Hier ließ sich die Geburt in 56 % der Fälle gegenüber 65 % der Fälle im Valiumkollektiv um maximal 2 Wochen aufhalten.

In den Gruppen C und D mit ungünstigem vaginalen Ausgangsbefund sind die Unterschiede dagegen nicht mehr auffallend.

4.3.2 Gründe für das Absetzen der Therapie

Als weiteres Kriterium zur Beurteilung des Therapieerfolgs dient Tabelle 41, in welcher die Gründe für das Absetzen der Therapie in den einzelnen Gruppen aufgeführt sind.

	A		B		C		D		E	
	Par	Val	Par	Val	Par	Val	Par	Val	Par	Val
Therapie erfolgreich im Sinne der Schwangerschaftserhaltung	89 60%	79 59%	71 47%	42 47%	11 39%	3 21%	5 8%	2 4%	43 36%	65 38%
Therapieabbruch, da erwünschte Gestationsdauer erreicht	20 13%	2 1%	18 12%	3 3%	1 3%	1 7%	4 7%	2 4%	12 10%	5 3%
Therapieabbruch wegen sonstiger Komplikationen	16 11%	15 11%	19 13%	6 7%	1 3%	-	4 7%	-	15 12%	20 12%
Früh- bzw. Fehlgeburt nicht mehr aufzuhalten	23 16%	41 30%	43 28%	38 43%	15 55%	10 72%	47 78%	42 92%	51 42%	81 47%

Tabelle 41: Gründe für das Absetzen der Therapie

In der Kategorie der Fälle, in denen die Therapie im Sinne der Schwangerschaftserhaltung erfolgreich war, zeigt sich ein ausgeglichenes Bild. In keiner Gruppe, mit Ausnahme der Gruppe C, in welcher allerdings die Fallzahl gering war, lassen sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen verzeichnen.

Dieser Eindruck ändert sich allerdings bei Berücksichtigung der Kategorie der Fälle, in welcher die Therapie bis zur gewünschten Gestationsdauer aufrechterhalten werden konnte. Hier sind in den Gruppen A und B die Unterschiede zwischen der Valium- und Partusistentherapie statistisch signifikant. Hier konnte im Partusistenkollektiv die Gravidität in 13 % der Fälle von Gruppe A und in 12 % der Fälle von Gruppe B bis zur gewünschten Dauer erhalten werden, im Valiumkollektiv war dies nur bei 1 % der Fälle in Gruppe A und bei 3 % in Gruppe B möglich. In den anderen Gruppen mit ungünstigem vaginalen Ausgangsbefund war dieses Verhältnis ausgeglichen.

In den Fällen, in denen die Therapie wegen sonstiger Komplikationen abgebrochen werden mußte, ergaben sich keine augenfälligen Unterschiede zwischen beiden Kollektiven.

Dagegen konnten wiederum statistisch signifikante Unterschiede in den Gruppen A und B bei Fällen, in denen der Abort bzw. die Frühgeburt nicht mehr aufzuhalten war, festgestellt werden.

So kam es in Gruppe A in 30 % der Fälle des Valiumkollektivs zum Abort bzw. zur Frühgeburt gegenüber nur 16 % der Fälle des Partusistenkollektivs. In Gruppe B war dies der Fall bei 43 % der Patientinnen des Valiumkollektivs gegenüber 28 % im Partusistenkollektiv.

In den Gruppen C und D waren die zu verzeichnenden Unterschiede statistisch nicht signifikant und in Gruppe E war das Verhältnis ausgeglichen.

5 VORZEITIGER BLASENSPRUNG UND TOKOLYSE

Der Problematik, die sich beim therapeutischen Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburtsbestrebungen ergibt, wurde auch in dieser Untersuchung Beachtung geschenkt.

In der Universitätsfrauenklinik Tübingen wurde in solchen Fällen konservativ vorgegangen, entweder mit Valium und Bettruhe oder mit Partusisten in den späteren Jahren. Außerdem wurden ebenfalls in den späteren Jahren regelmäßig Kortikosteroide zur Prävention des Atemnotsyndroms verabreicht; dieses Vorgehen empfiehlt auch insbesondere Kubli (40), der in solchen Fällen als primäres Tokolyseziel einen Geburtsaufschub von 3 Tagen als notwendigen Zeitraum für das Ansprechen der Kortkoidtherapie zu erreichen versucht.

Die Ansichten über das Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung sind kontrovers.

Fayez u.Mitarb. (14) empfehlen bei einer Gravidität mit einem Alter von = 34 Wochen die sofortige Beendigung der Schwangerschaft wegen erhöhter Infektionsgefahr und auch Gillibrand (17) verspricht sich bei einem Gestationsalter von = 34 Wochen keinen offensichtlichen Nutzen durch Abwarten.

Miller u.Mitarb. (34), Burchell (8) und Yoon u. Harper (56) gehen bei unreifem Kind konservativ vor, ebenso wie Gysler (19), der die Frühreife beim vorzeitigen Blasensprung als grösseres Risiko gegenüber einer Infektion betrachtet. Eine sofortige Geburtseinleitung bei Anzeichen für eine intrauterine Infektion wird weiterhin empfohlen (8,56). Dies entspricht auch dem Vorgehen in der Frauenklinik Tübingen in den meisten Fällen mit Temperaturanstieg.

Eine Tokolyse wird ebenfalls von vielen Autoren in Fällen mit vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburtsbestrebungen empfohlen (18,39,40,44). Graeff u. Holzmann (40) lehnen eine Tokolyse in diesen Fällen dagegen ab.

5.1 BESCHREIBUNG DER UNTERKOLLEKTIVE

Im Partusistenkollektiv kamen insgesamt 96 Patientinnen (18,9%) und im Valiumkollektiv 117 Patientinnen (25,8%) mit einem vorzeitigen Blasensprung und Frühgeburtsbestrebungen zur Aufnahme.

Zur weiteren Untersuchung wurde unterschieden, ob bei Klinikaufnahme zusätzlich eine Wehentätigkeit vorlag oder nicht.

Tabelle 42 gibt einen Überblick über die Fallzahlen.

	Partusistenkollektiv	Valiumkollektiv
Gruppe 1 Blasensprung, keine Wehen bei Aufnahme	20 Fälle	80 Fälle
Gruppe 2 Blasensprung, Wehen bei Aufnahme	76 Fälle	37 Fälle

Tabelle 42: Anzahl der Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung mit und ohne Wehentätigkeit bei Aufnahme

Diese Unterscheidung wurde getroffen, um festzustellen, inwieweit eine Wehentätigkeit bei vorzeitigem Blasensprung auf eine mögliche intrauterine Infektion, welche zu Fieber und Amnioninfektionssyndrom führt, Einfluß nehmen kann; die spezielle Problematik einer tokolytischen Therapie in solchen Fällen, welche ja zur Verlängerung der Latenzzeit führen kann, wurde hierbei besonders beachtet.

Verschiedene Theorien hierüber sind auch in der Literatur zu finden.

Der Wehenbeginn bei vorzeitigem Blasensprung entspricht bei Gysler (20) dem Einsetzen der "Keimpumpe", vor allem bei längerer Latenzzeit und Manzke (32) weist darauf hin, daß die Keimaszension durch den Sog des Uterus auf den unteren Genitaltrakt nach Beendigung der Wehen begünstigt wird. Hirsch (22) hält es für möglich, daß durch Tokolyse die Infektionsgefährdung herabgesetzt würde, da die infektionsbegünstigenden Wehen untersrückt werden. Dem halten allerdings Beller u.Mitarb. (4) gegenüber, daß freigesetzte Endotoxine aus Bakterienzellwänden von gramnegativen Kei-

men zumindest am isolierten Uterus wehenin duzierend wirken und eine Infektion des Uterus im allgemeinen zur Wehentätigkeit führt; für eine besondere Gefahr halten sie den Umstand, daß als Frühsymptom einer intrauterinen Infektion sich der Pulsanstieg oft vor dem Fieberanstieg manifestiert, was allerdings durch die Tokolyse, welche ihrerseits durch den betamimetischen Effekt zu einer Tachykardie führt, maskiert werde.

5.2 LATENZZEIT UND FIEBERINZIDENZ

Bei der weiteren Untersuchung stellte sich heraus, daß in Gruppe 2 (Blasensprung, Wehen bei Aufnahme) im Partusistenkollektiv 23 von 76 Patientinnen (30%) Fieber mit Temperaturen von 38°C unter der Therapie entwickelten. Im Valiumkollektiv war dies nur bei 3 von 37 Patientinnen (8%) der Fall. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und führte zu einer näheren Betrachtung mit besonderer Berücksichtigung der Latenzzeiten.

Tabelle 43 veranschaulicht die entsprechenden Ergebnisse.

Latenzzeit t	Gruppe 1: Blasenspr., keine Wehen		Gruppe 2: Blasenspr., Wehen	
	Partusi.	Valium	Partusi.	Valium
t < 48 h	4	38	34	26
Fälle mit Fieber	-	3(8%)	12(35%)	1(4%)
48 h ≤ t ≤ 10 d	13	39	38	9
Fälle mit Fieber	3(23%)	10(26%)	10(26%)	1(11%)
t > 10 d	3	3	4	2
Fälle mit Fieber	-	-	1(25%)	1(50%)
Summe	20	80	76	37
Fieberfälle gesamt	3(15%)	13(16%)	23(30%)	3(8%)

Tabelle 43: Fieberinzidenz in Abhängigkeit von Latenzzeit und Wehentätigkeit bei Klinikaufnahme

Die Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt wurde hier ab Therapiebeginn gerechnet, da der genaue Zeitpunkt des Blasensprungs in einigen Fällen nicht genau ermittelt werden konnte. In der Mehrzahl der Fälle kamen die Patientinnen allerdings sofort bei Bemerken des Fruchtwasserabgangs in die Klinik, so daß der hierbei entstehende Fehler vernachlässigt werden kann.

In den Fällen, in denen es innerhalb von 48 Stunden zur Geburt kam, ist in Gruppe 2 (Blasensprung, Wehen bei Aufnahme) immer noch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Partusistenkollektiv und Valiumkollektiv hinsichtlich der Fieberinzidenz zu verzeichnen.

So entwickelte sich bei 12 von 34 Patientinnen des Partusistenkollektivs (35%) gegenüber 1 von 26 Patientinnen des Valiumkollektivs (4%) Fieber mit Temperaturen von über 38°C.

Als mögliche Ursache hierfür kommt vielleicht die signifikante Verzögerung der Geburt im Partusistenkollektiv um durchschnittlich 23,3 Stunden in Betracht. Im Valiumkollektiv konnte die Geburt dagegen nur um durchschnittlich 11,5 Stunden aufgeschoben werden.

In den übrigen Fällen, in welchen die Latenzzeit 48 Stunden und mehr betrug, lassen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Fieberinzidenz mehr feststellen.

Fayez u.Mitarb. (14), Miller u.Mitarb. (34) und Beller u. Dame (40) weisen auf das steigende Risiko einer intrauterinen Infektion mit zunehmender Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt hin. Schuhmann u.Mitarb. (48) konnten innerhalb von 24 Stunden selten eine Keimbesiedlung des Kindes feststellen, dagegen fanden sie mit zunehmender Latenzzeit (> 48 h) vermehrt gramnegative Darmbakterien am Kind.

5.3 INZIDENZ DES AMNIONINFEKTIONSSYNDROMS

In diesem Zusammenhang interessiert auch die Inzidenz des Amnioninfektionssyndroms; Tabelle 44 gibt hierüber Aufschluß.

		A I S / Fälle mit Fieber	Diagnose des AIS unklar / Fälle mit Fieber
Gruppe 1	Par	-	-
	Val	5 (6%) / 5	8 (10%) / 6
Gruppe 2	Par	10 (13%) / 7	9 (12%) / 6
	Val	1 (3%) / 1	4 (11%) / 2

Tabelle 44: Inzidenz des Amnioninfektionssyndroms

In der Tabelle sind noch zusätzlich Fälle aufgeführt, in denen nicht definitiv entschieden werden konnte, ob ein Amnioninfektionssyndrom vorlag; der Verdacht darauf wurde allerdings in allen Fällen ausgesprochen.

Es zeigt sich, daß in Gruppe 2 (Blasensprung, Wehen bei Aufnahme) die Inzidenz dieses Syndroms im Partusistenkollektiv mit 13 % aller Fälle gegenüber 3 % im Valiumkollektiv erhöht war.

In der Frauenklinik Tübingen wurde bei der Durchführung einer schwangerschaftsprolongierenden Therapie bei vorzeitigem Blasensprung grundsätzlich keine generelle Antibiotikaprophylaxe durchgeführt. Die Meinungen hierüber sind kontrovers.

So empfehlen Kubli u. Jung (40) die prophylaktische Gabe von Antibiotika bei Tokolysetherapie, ebenso Rouvillois u.Mitarb. (44), welche daraufhin eine geringe Infektionsrate verzeichnen konnten.

Günther u. Kunze (18), Plock (39) und Hirsch (22) lehnen die Prophylaxe ab, da kein nachgewiesener günstiger Einfluß auf das Kind festgestellt werden konnte. Auch Holzmann (40) merkt hierzu an, daß die prophylaktische Gabe von Antibiotika weder die perinatale Letalität noch die Inzidenz von Neugeboreneninfektionen senkt; zwar sei die Morbidität der Mütte im Wochenbett herabgesetzt, aber die mögliche Selektionierung resistenter Keime und die relativ hohe Frequenz der Nebenwirkungen stelle ein zu großes Risiko bei genereller Antibiotikaprophylaxe dar.

5.4 ATEMINSUFFIZIENZ

Der Zusammenhang zwischen einem vorzeitigen Blasensprung und einer damit verbundenen geringeren Inzidenz des Membransyndroms bei Neugeborenen wird seit einiger Zeit diskutiert.

Richardson u.Mitarb. (42) fanden eine geringere Inzidenz des RDS in Fällen mit einer Latenzzeit von mehr als 24 Stunden und Yoon u. Harper (56) konnten in solchen Fällen eben-

falls eine statistisch signifikant verringerte Inzidenz feststellen. Gysler (20) beobachtete das RDS etwas seltener, seine Zahlen waren allerdings nicht signifikant und Berkowitz u.Mitarb. (5) fanden zumindest für Kinder mit einem Gestationsalter von ≤ 32 Wochen eine fallende Inzidenz, sofern die Latenzzeit länger als 16 Stunden war. Sie halten den Streß in Utero für eine erhöhte Cortisolproduktion verantwortlich, welche bekanntlich die Lungenreife beschleunigt. Miller u.Mitarb. (34) diskutieren, daß durch den vorzeitigen Blasensprung der Corticosteroidspiegel im mütterlichen Blut steigt, was zu einer bechleunigten Lungenreife des Kindes führen könnte. Brun Del Re u.Mitarb. (7) fanden dagegen keine statistisch signifikant verringerte Inzidenz der hyalinen Membranen.

Die Beurteilung dieser Problematik ist in der vorliegenden Untersuchung dadurch eingeschränkt, daß in den meisten Fällen mit vorzeitigem Blasensprung eine prophylaktische Corticosteroidkur zur Prävention des RDS durchgeführt wurde.

Tabelle 45 zeigt die Zahl der Fälle mit einem erzielten Geburtsaufschub von 48 Stunden und mehr.

Gruppe 1 (Blasensp.,keine Wehen)		Gruppe 2 (Blasensp.,Wehen)	
Partusistenkoll.	Valiumkollektiv	Partusistenk.	Valiumkoll.
16 (80%)	42 (53%)	42 (55%)	11 (30%)

Tabelle 45: Fälle mit Geburtsaufschub von 48 Stunden und mehr

Obwohl nach dieser Tabelle die Partusistenkollektive beider Gruppen besser abschnitten, war in insgesamt allen Fällen dieser Kollektive mit vorzeitigem Blasensprung keine verringerte Inzidenz einer Ateminsuffizienz beim Neugeborenen gegenüber dem Restkollektiv zu verzeichnen; Tabelle 46 veranschaulicht dies.

	Partusistenkollektiv	Valiumkollektiv
AIS / Blasensprung vor Tokolyse	41 / 96 (43%)	25 / 117 (21%)
AIS / Restkollektiv	58 / 412 (14%)	48 / 337 (14%)

Tabelle 46: Inzidenz der Ateminsuffizienz im Vergleich zum Restkollektiv

5.5 PERINATALE MORTALITÄT

In Tabelle 47 ist die perinatale Mortalität in der Gesamtzahl der Fälle mit vorzeitigem Blasensprung der des Restkollektivs gegenübergestellt.

		perinatal verstorben	innerhalb 10 d post partum verstorben
Blasensprung vor Tokolyse	Par	2 / 96 (2%)	10 / 96 (10%)
	Val	8 / 117 (7%)	20 / 117 (17%)
Restkollektiv	Par	16 / 412 (4%)	27 / 412 (7%)
	Val	27 / 337 (8%)	44 / 337 (13%)

Tabelle 47: Perinatale Mortalität im Vergleich zum Restkollektiv

Innerhalb der Partusisten- und Valiumkollektive konnten keine wesentlichen Unteschiede festgestellt werden; im Vergleich zwischen Valium- und Partusistentherapie ist die tokolytische Therapie im Hinblick auf die perinatale Letalität insgesamt erfolgreicher. Auf diesen Umstand wurde weiter oben schon ausführlicher eingegangen.

Gysler (20) stellte bei seinen Fällen mit vorzeitigem Blasensprung eine signifikant höhere Mortalität fest, was er auf die hohe Rate der Frühgeburten zurückführt. Fischer u. Ludwig (15) und Günther u. Kunze (18) führen ihre erhöhte Rate der perinatalen Mortalität ebenfalls auf die Höhe der Frühgeburtenquote zurück. Burchell (8) und Hüter (24) konnten dagegen mit steigender Latenzzeit eine wachsende perinatale Mortalität beobachten.

6 BEWERTUNG DER ERGEBNISSE

Versucht man nun, ein Resümee zu ziehen, so muß man als ersten Punkt festhalten, daß mit der Partusistentokolyse die gefährdeten Graviditäten insgesamt in einem signifikant höheren Prozentsatz der Fälle bis zur Geburt eines in Bezug auf die Gestationsdauer lebensfrischen Kindes erhalten werden konnten. Der entscheidende Faktor war hierbei allerdings der Anteil der Fälle, in denen die Therapie bis zur gewünschten Gestationsdauer fortgesetzt werden mußte; dies war im Valiumkollektiv nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle möglich.

Weiterhin ist festzuhalten, daß beim Vorliegen von günstigen vaginalen Ausgangsbefunden (Portio erhalten oder verkürzt, Muttermund = 1 cm) mit Partusisten signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf das Sistieren der Wehentätigkeit erzielt werden konnten. Bei einem schlechteren Ausgangsbefund war die Partusistentokolyse der Therapie mit Valium und Bettruhe nicht mehr überlegen.

Auch Abortbestrebungen konnten mit Partusisten besser behandelt werden.

Keine Unterschiede zwischen den Therapieformen waren dagegen bei der Entwicklung der vaginalen Befunde unter der Therapie festzustellen.

Bei der Untersuchung der Fälle mit vorzeitigem Blasensprung und Wehen konnte unter der tokolytischen Therapie mit Partusisten eine statistisch signifikante Erhöhung der Fieberinzidenz festgestellt werden. Dies führt zu der Konsequenz, daß die Indikationsstellung zu einer schwangerschaftsprolongierenden Therapie in solchen Fällen sehr genau abgewogen werden muß. Die erhöhte Inzidenz ist wahrscheinlich auf die signifikante Verlängerung der Latenzzeit durch eine derartige Therapie zurückzuführen. Auch das Amnioninfektionssyndrom war hier etwas häufiger vertreten.

Auf die Inzidenz des RDS und auf die perinatale Mortalität hatten die beiden Therapiearten in Fällen mit vorzeitigem Blasensprung keinen unterschiedlichen Einfluß, obwohl die Geburt im Partusistenkollektiv insgesamt etwas länger aufgehalten werden konnte. Das Atemnotsyndrom war gegenüber dem Restkollektiv häufiger vertreten, was den Ergebnissen einiger Autoren widerspricht.

Nicht vernachlässigt werden sollte die Tatsache, daß in den Gesamtkollektiven die Apgar-Werte der Kinder in der Gewichtsklasse von 1000 - 1490 g und in der Gewichtsklasse mit 2500 g und mehr in der mit Partusisten behandelten Gruppe signifikant niedriger waren als im Valiumkollektiv.

Erfolge konnten dagegen hinsichtlich der perinatalen Mortalität erzielt werden. Der Anteil der perinatal verstorbenen Feten war in der Valiumgruppe doppelt so hoch, allerdings wurden hier auch wesentlich mehr Kinder mit einem Gewicht von weniger als 1000 g entbunden. In der Gruppe der innerhalb von 10 Tagen post partum verstorbenen Kinder schnitt das Partusistenkollektiv ebenfalls besser ab; diese Erfolge sind sicher nicht nur auf die tokolytische Therapie, sondern auch auf die verbesserte perinatale Intensivpflege zurückzuführen.

Die Frühgeburtenrate mit dem Gewichtskriterium von weniger als 2500 g konnte im gesamten Partusistenkollektiv dagegen nicht entscheidend gesenkt werden. Hier war die Frühgeburtenrate 41,3 % gegenüber einer Quote von 44,7 % im Valiumkollektiv.

Dies deckt sich auch weitgehend mit den Ergebnissen anderer Autoren. Reiffenstuhl u. Staudach (41), Stockhausen (49), Rüttgers u.Mitarb. (45), Klöck u.Mitarb. (29), Mosler (35) und Schmidt u. Hirdes (47) konnten alle auch über einen längeren Zeitraum keine Senkung der Frühgeburtenfrequenz feststellen.

Fröhlich u. Baumgarten (16) weisen darauf hin, daß zur besseren Therapiebeurteilung die Diagnose Frühgeburtsbestrebung nur beim Vorliegen vieler Symptome gestellt werden

sollte, andernfalls wären Fehlermöglichkeiten gegeben, z.B. Fehlbeurteilungen bei scheinbar positivem Ausgang bei falscher Diagnose oder bei Fällen mit nicht ausreichender Therapie.

Mosler u.Mitarb. (37) betrachten ebenso wie Koepcke u. Seidenschnur (30) die Senkung der Frühgeburtenrate als ein vorwiegend organisatorisches Problem, was durch viele Fälle, in denen die Therapie einfach zu spät kommt, belegt wird.

Dem folgenden Zitat von Klöck u.Mitarb. (29) muß in diesem Zusammenhang volle Zustimmung zukommen:

" Es gibt z.Z. immer noch Stimmen, die den Erfolg und damit den Sinn einer wehenhemmenden Therapie mit ß-Stimulatoren infragestellen. In Anbetracht der schwer vergleichbaren Zahlenangaben und unterschiedlicher statistischer Betrachtung verschiedener Autoren müssen die Erfolgsquoten der einzelnen Kliniken zunächst für sich betrachtet werden. Die häufig unbekannten und im Falle einer exakten Diagnosestellung kaum quantifizierbaren Ursachen der drohenden Frühgeburt machen selbst die Interpretation der eigenen Erfolgsstatistik schwer. Andererseits kann anhand des Schwangerschaftsverlaufes vieler einzelner Patientinnen überzeugend demonstriert werden, daß eine konsequente wehenhemmende Therapie die Schwangerschaft bis zur Geburt eines lebensfähigen oder sogar reifen Kinde verlängert."

7 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Ergebnisse einer schwangerschaftsprolongierenden Therapie mit Partusisten (Fallzahl = 508) im Vergleich zu einer mit Valium und Bettruhe behandelten Kontrollgruppe (Fallzahl = 457) untersucht.

Aufgeführt wurden anamnestische Daten und Angaben über den Verlauf der jetzigen Schwangerschaft, welche in beiden Gruppen durch vorherige stationäre Aufenthalte und vaginale Blutungen beeinträchtigt war.

Beschrieben wurden weiterhin die Symptome und Befunde der vaginalen Tastuntersuchung bei Klinikaufnahme.

Der Verlauf der Therapie wurde für beide Kollektive insgesamt beschrieben, gesondert wurde noch auf den Therapieverlauf und -erfolg in Abhängigkeit vom vaginalen Ausgangsbefund eingegangen.

Neben Angaben zum Geburtsverlauf und zu den Plazentabefunden wurde das kindliche Befinden beurteilt, insbesondere die Geburtsgewichte, die Apgarwerte und die Mortalitätsraten.

Als Hauptergebnis stellte sich heraus, daß in der mit Partusisten behandelten Gruppe signifikant mehr Graviditäten bis zur Geburt eines theoretisch lebensfrischen Kindes erhalten werden konnte (Partusisten: 53,9 %; Valium: 44,6 %). Ein besseres Ergebnis konnte insbesondere beim Vorliegen günstiger vaginaler Ausgangsbefunde erzielt werden (Portio erhalten oder verkürzt, Muttermund $\leq$ 1 cm). Es fiel auf, daß in den Gewichtsklassen der Kinder mit 1000 - 1490 g und 2500 g und mehr die Apgarwerte in der mit Partusisten behandelten Gruppe gegenüber der Valiumkontrollgruppe signifikant niedriger waren. Die perinatale Mortalität wurde im Partusistenkollektiv dadurch nicht belastet.

Auffallend war, daß letztendlich die Frühgeburtenfrequenz durch die Partusistentokolyse nicht entscheidend gesenkt werden konnte. So kam es in der Partusistengruppe in 41,3 % der Fälle zur Geburt von Kindern mit einem Gewicht von weniger als 2500 g, in der Valiumgruppe betrug diese Rate 44,7 %.

Besondere Beachtung fand noch die Problematik des therapeutischen Vorgehens bei Frühgeburtsbestrebungen mit vorzeitigem Blasensprung.

Untersucht wurden die entsprechenden Fälle beider Gruppen, wobei noch unterschieden wurde, ob bei Klinikaufnahme zusätzlich eine Wehentätigkeit vorlag.

Hierbei fiel eine signifikant erhöhte Fieberinzidenz in der mit Partusisten behandelten Gruppe mit Blasensprung, Wehen und Frühgeburtsbestrebungen gegenüber der entsprechenden Gruppe im Valiumkollektiv auf. Der Grund hierfür liegt möglicherweise in der signifikant längeren Therapiedauer. Auf die Problematik von Latenzzeit, Fieberinzidenz und Inzidenz des Amnioninfektionssyndroms, welches in der Gruppe mit signifikant erhöhter Fieberinzidenz etwas häufiger auftrat, wurde näher eingegangen. Hinsichtlich der perinatalen Mortalität und des Atemnotsyndroms konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Baumgarten, K.: "Librium" und "Valium" in der Schwangerschaft und unter der Geburt. Wien.klin.Wschr. Jg. 75, Heft 15 (1963) 263-267

2) Bauermeister, B.: Klinische Erfahrungen in der Wehenhemmung mit Partusisten. In: J.W.Dudenhausen, E.Saling, E.Schmidt: Perinatale Medizin Band VI, 7. Dtsch. Kongreß für Perinatale Medizin, Stuttgart: Thieme 1975

3) Bayer,H., Issel,E.P., Hengst,P., Prenzlau,P. und Halle, H.: Die klinische Problematik der Frühgeburt. Zbl. Gynäk. 98 (1976) 1035-1042

4) Beller,F.K., Dame,W.R., Quakernack,K.: Die Gefahr der Infektion nach vorzeitigem Blasensprung insbesondere während einer Wehenhemmung mit Beta-Mimetika. Med. Welt 29 (1978) 966-968

5) Berkowitz,R.L., Bonta,B.W., Warshaw,J.E.: The relationship between premature rupture of the membranes and the respiratory distress syndrome. Amer.J.Obstet.Gynec. 124 (1976) 712-718

6) Bolesch, J.: Zur Behandlung des Abortus imminens, der drohenden Frühgeburt und der Plazenta praevia mit Librium und Valium "Roche". Ther.d.Gegenw. 108 (7) (1969) 1020-1026

7) Brun Del Re,R., De Grandi,P., Gulik,V., Hirsch,H.A., Hinselmann,M., Ramzin,M.S.: Vorzeitiger Blasensprung, intrauterine Infektion, "respiratory distress syndrome" (RDS) bei Frühgeborenen. In: J.W.Dudenhausen, E.Saling, E.Schmidt: Perinatale Medizin Band VI, 7. Dtsch. Kongreß für Perinatale Medizin, Stuttgart: Thieme 1975

8) Burchell, R.C.: Premature spontaneous rupture of the membranes. Amer.J.Obstet.Gynec. 88 (1964) 251-255

9) Cavanagh,D., Albores,E.A. and Todd,J.: Comparative effects of two benzodiazepine compounds on isolated human myometrium. Amer.J.Obstet.Gynec. 94 (1966) 6-13

10) Crabben v.d.,H.: Auswirkungen der Behandlung mit Partusisten auf den Zustand des Neugeborenen und seine postpartale Entwicklung. In: Jung,H., Klöck,F.K.: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, Stuttgart: Thieme 1975

11) Crabben v.d.,H., Boden,W. und Potthoff,S.: Wehenhemmung mit Th 1165a. In: Jung, H.: Methoden der pharmakologischen Geburtserleichterung und Uterus-Relaxation, Stuttgart: Thieme 1972

12) Crabben v.d.,H., Haering,M., Büngerer,H., Giesen,I., Paul,R.: Nachuntersuchungen von Kindern, deren Mütter wegen Frühgeburtsbestrebungen mit dem Betamimetikum Th 1165a behandelt wurden. In: Dudenhausen, J.W., Saling,E.: Perinatale Medizin Band IV, Stuttgart: Thieme 1973

13) Eskes, T.K.A.B.: Die klinische Anwendung von Betamimetika. In: Jung,H., Klöck,F.K.: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, Stuttgart: Thieme 1975

14) Fayez,J.A., Hasan,A.A., Jonas,H.S. and Miller,G.L.: Management of Premature Rupture of the Membranes. Obstet. and Gynec. 52 (1978) 17-21

15) Fischer,W.M., Ludwig,H.: Vorzeitiger Blasensprung, aszendierende intrauterine Infektion und ihre Gefahren für den Feten und das Neugeborene. In: Dudenhausen,J.W., Saling,E.: Perinatale Medizin Band IV, Stuttgart: Thieme 1973

16) Fröhlich,H., Baumgarten,K.: Zur Problematik der Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. In: Saling,E., Schulte,F.J.: Perinatale Medizin Band II, Stuttgart: Thieme 1972

17) Gillibrand, P.N.: Premature Rupture of the Membranes and Prematurity. J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 74, (1967) 678-682

18) Günther,H. und Kunze,M.: Vorzeitiger Blasensprung und Frühgeburt. Zbl.Gynäk. 98 (1976) 1383-1388

19) Gysler, R.: Der vorzeitige Blasensprung und seine therapeutischen Konsequenzen. Gynaekol.Rundsch. (Suppl.1) 17 (1977) 120-121

20) Gysler, R.: Der vorzeitige Blasensprung. Zbl.Gynäk. 100 (1978) 1162-1172

21) Hilfrich,H.-J., Neeb,U.: Geburtshilfliche Prognose nach Blutungen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft. Geburtsh.u.Frauenheilk. 30 (1970) 514-521

22) Hirsch, H.A.: Infektionsgefährdung beim vorzeitigen Blasensprung. In: Simon,C. und von Loewenich,V.: Neugeborenen-Infektionen, Stuttgart: Enke 1978

23) Hübschen, K.: Die Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit mit Partusisten. Med.Welt 26/Heft 24 (1975) 1188-1192

24) Hüter, J.: Aszendierende intrauterine Infektion und ihre Gefahren für den Feten und das Neugeborene - Prophylaxe, Dianose und Therapie. In: Dudenhausen, J.W., Saling,E.: Perinatale Medizin Band IV, Stuttgart: Thieme 1973

25) Hüter, J.: Medikamentöse Wehenhemmung. Ein schriftliches Symposion (Moderator: J.Hüter, Teilnehmer: K. Baumgarten, H.Jung, J.Melchior, K.H.Mosler und H. Weidinger). Geburtsh.u.Frauenheilk. 34 (1974) 689-698

26) Hüter,J. und Fischer-Brooks,W.: Die Beeinflussung der Spontanaktivität des isolierten schwangeren Rattenuterus durch Valium (Diazepam) und seine Lösungsvermittler. Arch.Gynäk. 205 (1967)

27) Hüter,J. und Vorherr,H.: Die Beeinflussung der Spontanwehentätigkeit der schwangeren Ratte durch Valium (Diazepam) und seine Lösungsvermittler (in vivo - Messungen mittels interner Tokometrie). Geburtsh.u. Frauenheilk. 27 (1967) 609-615

28) Jung,H., Klöck,F.K. und Chantraine,H.: Die Behandlung der drohenden Fehlgeburt mit Th 1165a (Partusisten) In: Jung,H., Klöck,F.K.: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, Stuttgart: Thieme 1975

29) Klöck,F.K., Jung,H. und Chantraine,H.: Behandlung der drohenden Frühgeburt mit Partusisten. In: Jung,H., Klöck,F.K.: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, Stuttgart: Thieme 1975

30) Koepcke,E., Seidenschnur,G.: Die Beeinflußbarkeit der Frühgeburtenrate durch Wehenhemmer. Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 257-261

31) Landesman,R. and Wilson,K.H.: Relaxant Effect of Diazepam on Uterine Muscle. Obstet. and Gynec. 26 (1965) 552-556

32) Manzke, H.: Klinische Bedeutung des Amnioninfektionssyndroms. In: Simon,C. und von Loewenich,V.: Neugeborenen-Infektionen, Stuttgart: Enke 1978

33) Martius, Gerhard: Lehrbuch der Geburtshilfe, 9. Auflage, Stuttgart: Thieme 1977

34) Miller,J.M., Pupkin,M.J., Crenshaw,C.: Premature labor and premature rupture of the membranes. Obstet. and Gynec. volume 132 number 1 (1978) 1-6

35) Mosler, K.H.: Potenzierung der Uterushemmung ß-adrenerger Sympathomimetika durch neue kardioprotektive Substanzen. In: Jung, H.: Methoden der pharmakologischen Geburtserleichterung und Uterus-Relaxation, Stuttgart: Thieme 1972

36) Mosler, K.H.: Die klinische Anwendung des Tokolytikums Th 1165a. In: Jung,H., Klöck,F.K.: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, Stuttgart: Thieme 1975

37) Mosler,K.H., Dornhöfer,W., Linka,F.: Hemmung vorzeitiger Wehen. Med.Klin. 69 (1974) 97-101

38) Mosler,K.H. und Schwalm,H.: Vergleichende Untersuchungen tokolytisch und relaxierend wirkender Substanzen am isolierten Uterus. Zbl.Gynäk. 87 (1) (1965) 603-613

39) Plock, E.: Zur Therapie des vorzeitigen Blasensprungs vor Beginn der 38. Schwangerschaftswoche. Geburtsh. u.Frauenheilk. 32 (1972) 948-949

40) Plotz,E.J., Schander,K.: Der vorzeitige Blasensprung (ein schriftliches Symposion) (Moderatoren: E.J. Plotz und K.Schander, Teilnehmer: F.K.Beller, W.R. Dame, H.Graeff, K.Holzmann, H.Jung, F.Kubli und Mathilde Niesen). Geburtsh.u.Frauenheilk. 37 (1977) 997-1023

41) Reiffenstuhl,G., Staudach,A.: Erste Erfahrungen mit einer "Tokolysestation". Geburtsh.u.Frauenheilk. 38 (1978) 868-872

42) Richardson,C.J., Pomerance,J.J., Cunningham,M.D., Gluck, L.: Acceleration of fetal lung maturation following prolonged rupture of the membranes. Amer.J.Obstet.Gynec. 118 (1974) 1115-1118

43) Rippert,Ch., Hüter,J., Bärtschi,R.: Intravenöse Langzeit-Wehenhemmung mit Beta-Mimetika und Antagonisierung der Nebenwirkungen. Geburtsh.u.Frauenheilk. 31 (1971) 710-714

44) Rouvillois,J.-L., Papiernik,E., Amiel-Tison,C.,: Prophylaxie de l'infection en cas de rupture prematurée des membranes. J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.(Paris) 2 (1973) 271-281

45) Rüttgers,H., Schenk,D., Scheffzek,H.-D.: Tokolytische Behandlung in der Schwangerschaft mit Th 1165a. In: Jung,H., Klöck,F.K.: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, Stuttgart: Thieme 1975

46) Ruppin,E., Eberhard,F., Chelius,H.H., Schröder,P.: Wie sinnvoll ist die tokolytische Therapie des Abortus imminens ?. In: Dudenhausen,J.W., Saling,E., Schmidt,E.: Perinatale Medizin Band VI, Stuttgart: Thieme 1975

47) Schmidt,J., Hirdes,G.: Klinische Untersuchungen mit einem neuen Tokolytikum (Th 1165a). Zbl.Gynäk. 95 (1973) 361-369

48) Schuhmann,R., Schöndorf,H., Sauer,H., Granitzka,S.: Infektionsrisiko für Mutter und Kind bei vorzeitigem Blasensprung. Arch.Gynäk. 219 (1975) 451-452

49) Stockhausen, H.: Klinische Erfahrungen mit dem Tokolytikum Th 1165a (Partusisten), eine Fünfjahresübersicht. In: Jung,H., Klöck,F.K.: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, Stuttgart: Thieme 1975

50) Thompson,J.F., Lein,J.N.: Fetal Survival Following Threatened Abortion. Obstet. and Gynec. 18 (1961) 40-43

51) Unbehaun, V.: Effects of sympathomimetic tocolytic agents on the fetus. J.Perinat.Med. 2 (1974) 17-29

52) Unbehaun,V., Conradt,A., Meiswinkel,E.: Aspekte der Therapie drohender Frühgeburten. Med.Welt 23/Heft 51 (1972) 1920-1922

53) Weidinger,H., Wiest,W., Dietze,S., Witzel,K.: Wirkungen der Wehenhemmung mit Th 1165a und Isoptin auf den Fet, das Neugeborene und den Säugling. Z. Geburtshilfe Perinatol. 177 (1973) 366-372

54) Wiest,W., Weidinger,H.: Stellenwert der Tokolyse bei der Lösung des Frühgeburtenproblems. In: Dudenhausen, J.W., Saling,E., Schmidt,E.: Perinatale Medizin Band VI, Stuttgart: Thieme 1975

55) Wilkerson,L.R., Donnelly,J.F., Abernathy,J.A.: Perinatal mortality and premature birth among pregnancies complicated by threatened abortion. Amer.J.Obstet. Gynec. 96 (1966) 64-72

56) Yoon,J.Y., Harper,R.G.: Observations on the Relationship beweèn Duration of Rupture of the Membrance and the Development of Idiopathic Respiratory Distress Syndrome. Pediatrics Vol.52 No.2 (1973) 161-168

57) Zimmermann,E., Rottenhöfer,Z., Spindler,I., Weidinger, H.: Verlaufsbeobachtungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Partusisten und Isoptin behandelt wurden. In: Dudenhausen,J.W., Saling, E., Schmidt,E.: Perinatale Medizin Band VI, Stuttgart: Thieme 1975

N A C H T R A G

Herrn Professor Dr. Kunz möchte ich herzlichst für die freundliche Überlassung des Themas und seine Unterstützung danken.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. Schlotter aus der Frauenklinik Tübingen sowie Frau Black und Herrn Eichenseher aus der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen.

Herrn Dr. Bobosch danke ich für die Durchsicht der Arbeit.

Ebenso möchte ich meinen Eltern und Frau Wani danken, ohne deren Hilfe die Arbeit nicht in dieser Form vorliegen würde.

Lebenslauf

Am 11.1.1956 wurde ich, Frauke Matzek, als Tochter des Herbert Matzek und der Lieselotte Matzek, geborene Kauer, in Plochingen am Neckar geboren.

Im April 1962 trat ich in die Katholische Volksschule Bisingen ein. Im April 1966 wechselte ich an das Gymnasium Balingen, an dem ich im Juni 1974 die Reifeprüfung ablegte.

Im März 1975 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1977. Den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich im März 1978 ab, den Zweiten Abschnitt im August 1980. Das Praktische Jahr absolvierte ich von Oktober 1980 bis Oktober 1981 am Katharinenhospital in Stuttgart mit Wahlfach Pädiatrie am Olgahospital Stuttgart. Der Dritte Abschnitt der Ärztlichen Prüfung wurde am 27.10.1981 mit der mündlichen Prüfung vollständig bestanden.